



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **LOZANO CRUZ, PATRICIA**

D.N.I./PASAPORTE: ****2118L

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**

DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**

TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 28/11/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **BENJAMÍN FRANCISCO MUÑOZ CALVO //** **LUIS DAVID VIVAS BALCONES**.

Sobre el siguiente tema: *LA IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL² de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): Sobresaliente

Alcalá de Henares, 23 de noviembre de 2018

EL PRESIDENTE

Fdo.: M. Rodríguez Zapatero

EL SECRETARIO

Fdo.: E. Calvo Muñoz

EL VOCAL

Fdo.: A. Martín Martínez

Con fecha 17 de diciembre de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Firma]

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: Patricia Lozano Cruz

² La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 17 de diciembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por LOZANO CRUZ, PATRICIA, el día 28 de noviembre de 2018, titulada *LA IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 18 de diciembre de 2018

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



F. Javier de la Mata

F. Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: LOZANO CRUZ, PATRICIA

Secretario del Tribunal

Directores de Tesis: BENJAMÍN FRANCISCO MUÑOZ CALVO // LUIS DAVID VIVAS BALCONES

10/11/2019





Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20____

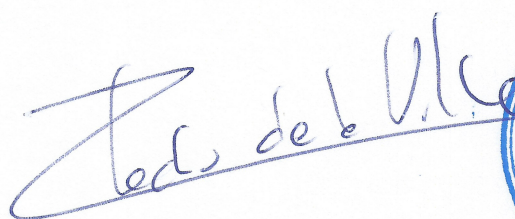


Fdo. El Funcionario

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **LA IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR**, presentada por Dña. **PATRICIA LOZANO CRUZ**, bajo la dirección del Dr. D. Benjamín Francisco Muñoz Calvo y del Dr. D. Luis David Vivas Balcones, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 09 de julio de 2018.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo



D. BENJAMÍN MUÑOZ CALVO, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, Jefe de la Unidad para el Manejo Integral del Paciente con Insuficiencia Cardíaca y Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Patricia Lozano Cruz, titulado "IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR" cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación, a 9 de Julio del 2018.



Fdo.: D. Benjamín Muñoz Calvo

D. DAVID VIVAS BALCONES, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto del Servicio Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Patricia Lozano Cruz, titulado "IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR" cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación, a 9 de Julio del 2018.

Fdo.: D. David Vivas Balcones





Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Tesis Doctoral presentada por

PATRICIA LOZANO CRUZ

Directores:

DR. BENJAMÍN MUÑOZ CALVO

DR. DAVID VIVAS BALCONES

Alcalá de Henares, 2018

IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Doctorando:

PATRICIA LOZANO CRUZ, Médico Especialista en Medicina Interna formada en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid.

Directores y Tutores del proyecto:

D. MELCHOR ALVÁREZ DE MON SOTO, Doctor en Medicina, Catedrático de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares y Jefe del Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid.

D. BENJAMÍN MUÑOZ CALVO, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares y Jefe de la Unidad para el Manejo Integral del Paciente con Insuficiencia Cardíaca y Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid.

D. DAVID VIVAS BALCONES, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

**D. MELCHOR ALVÁREZ DE MON SOTO, Doctor en Medicina,
Catedrático de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares y Jefe del
Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune del Hospital Universitario
Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid**

CERTIFICA:

**Que el trabajo realizado bajo su tutela por Patricia Lozano Cruz,
titulado “IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE
INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR” cumple las condiciones de rigor y
originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.**

**Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente
certificación, a 15 de Junio del 2018.**

Fdo.: D. Melchor Álvarez de Mon Soto

D. BENJAMÍN MUÑOZ CALVO, Doctor en Medicina, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares, Jefe de la Unidad para el Manejo Integral del Paciente con Insuficiencia Cardíaca y Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Patricia Lozano Cruz, titulado “IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR” cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación, a 15 de Junio del 2018.

Fdo.: D. Benjamín Muñoz Calvo

D. DAVID VIVAS BALCONES, Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid y Médico Adjunto del Servicio Cardiología del Instituto Cardiovascular del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid

CERTIFICA:

Que el trabajo realizado bajo su dirección por Patricia Lozano Cruz, titulado “IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR TROMBOEMBOLISMO PULMONAR” cumple las condiciones de rigor y originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación, a 15 de Junio del 2018.

Fdo.: D. David Vivas Balcones

**D. PEDRO DE LA VILLA POLO, Catedrático de Universidad,
Departamento de Biología de Sistemas y Coordinador del Programa de
Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá de Henares,
Madrid**

CERTIFICA:

**Que el trabajo realizado bajo su dirección por Patricia Lozano Cruz,
titulado “IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DEL ANTECEDENTE DE
INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES QUE INGRESAN POR
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR” cumple las condiciones de rigor y
originalidad científica para ser presentado como Trabajo de Tesis Doctoral.**

**Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente
certificación, a 15 de Junio del 2018.**

Fdo.: D. Pedro de la Villa Soto

A mi familia

Agradecimientos

“Para alcanzar el éxito no necesitas hacer cosas extraordinarias: haz cosas ordinarias extraordinariamente bien”

Mahatma Gandhi

A través de estas breves líneas quiero expresar mi más profunda gratitud hacia aquellas personas que durante este largo y duro camino me han ayudado, apoyado y animado a seguir adelante, inculcándome que si el éxito depende del talento de una persona, no es sino porque el talento es la conjunción de confianza, valor y sacrificio.

En primer lugar, agradecer a mi familia su incondicional apoyo e inmensurable amor. A mi marido, que en lo bueno y en lo malo siempre ha sabido estar a mi lado, por haberme ayudado a sacar lo mejor de mí, por las numerosas horas que ha empleado en ayudarme y por la eterna paciencia que ha demostrado para soportarme durante el tiempo que ha durado la realización de esta investigación.

Al resto de mi familia y a todos mis amigos, por su paciencia y su entendimiento durante todo el tiempo que no he podido compartir con ellos en pro de la dedicación a mi profesión.

Al Dr. Benjamín Muñoz y al Dr. David Vivas, mis directores de Tesis, por haberme dado la oportunidad de hacer este trabajo, haberme guiado durante este largo camino y haber confiado en mí para realizar este proyecto.

A los doctores Fernando Gutiérrez y Alberto Arranz por todo lo que me han enseñado y apoyado a lo largo de estos años, a los residentes y resto de médicos adjuntos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por la ayuda y dedicación desinteresada que han mostrado para hacer realidad este trabajo.

Por último, me gustaría agradecer a todos los enfermos que voluntariamente han accedido a participar en este trabajo, porque ellos son los auténticos protagonistas de nuestra profesión, y sin ellos no habría sido posible este estudio.

Lista de abreviaturas

ACOD = Anticoagulante oral de acción directa
AngioTC = Angiografía pulmonar por tomografía computarizada
ARA II = Antagonista de angiotensina II
ARM = Antagonista receptor mineralocorticoide
AVK = Antagonistas de la vitamina K
BNP = Péptido natriurético tipo B
DAI = Desfibrilador automático implantable
ECG = Electrocardiograma
EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ETEV = Enfermedad tromboembólica venosa
FA = Fibrilación auricular
FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HBPM = Heparina bajo peso molecular
HNF = Heparina no fraccionada
HTA = Hipertensión arterial
IC = Intervalo de confianza
ICC = Insuficiencia cardíaca
IECA = Inhibidor enzima conversora angiotensina
INR = Razón normalizada internacional
NT-proBNP = Fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B
NYHA = *New York Heart Association*
PAP = Presión arterial pulmonar
PN = Péptido natriurético
SCA = Síndrome coronario agudo
TRC = Terapia de resincronización cardíaca
TEP = Tromboembolismo pulmonar
TVP = Trombosis venosa profunda
VD = Ventrículo derecho
VI = Ventrículo izquierdo
VPN = Valor predictivo negativo.
V/Q = Ventilación/Perfusión

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	12
1. INTRODUCCIÓN: REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA.....	13
1.1. ASPECTO ACTUAL DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR.....	13
1.1.1. ETIOPATOGENIA	15
1.1.2. FISIOPATOLOGÍA.....	17
1.1.3. DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES	19
1.1.4. TRATAMIENTO.....	28
1.2. INSUFICIENCIA CARDIACA	32
1.2.1. ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN	33
1.2.2. FISIOPATOLOGÍA.....	35
1.2.3. DIAGNÓSTICO	36
1.2.4. TRATAMIENTO.....	41
1.3. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR....	46
2. HIPÓTESIS.....	50
3. OBJETIVOS	52
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	53
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	53
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	54
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	55
4.2 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO	55
4.3 RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO.....	56
4.4 TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES	56
4.5 VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO	57
4.6 DEFINICIONES RELEVANTES DURANTE EL ESTUDIO	57
4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	59
4.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	60
5. RESULTADOS.....	62

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	63
5.2. MANEJO HOSPITALARIO	65
5.3. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA.....	68
5.4. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	73
6. <i>DISCUSIÓN</i>	79
7. <i>LIMITACIONES</i>	87
8. <i>CONCLUSIONES</i>	89
9. <i>BIBLIOGRAFÍA</i>	91

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN: REVISIÓN CRÍTICA DEL PROBLEMA

1.1. ASPECTO ACTUAL DEL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad en los países desarrollados, siendo responsables en España del 29,2% de las muertes en el año 2016¹. Las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2020 señalan que estas enfermedades representarán la principal causa de mortalidad a nivel mundial². La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV), tras el infarto de miocardio y el ictus, se considera la tercera enfermedad cardiovascular más frecuente, con una incidencia anual global de 100-200/100.000 habitantes^{3,4}. La ETEV comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La presentación clínica más grave de la ETEV es el TEP agudo. La mayor parte de los datos existentes sobre la epidemiología, factores de riesgo e historia natural del TEP provienen de estudios que han examinado la ETEV en conjunto; esto es debido a que en la mayoría de los casos el TEP es consecuencia directa de una TVP.

Es complicado establecer la epidemiología del TEP puesto que puede permanecer asintomático, ser un hallazgo casual o en algunos casos, puede darse que la primera manifestación del TEP sea la muerte súbita⁵⁻⁷. En Europa, el TEP es una causa importante de mortalidad, morbilidad y hospitalización. La mortalidad varía según las series, aunque se estima entorno al 4% en fase hospitalaria y del 13% a los 90 días del alta⁸. Según se estima con base en un modelo epidemiológico, más de 317.000 muertes estuvieron relacionadas con la ETEV en seis países de la Unión Europea (con una población total de 454,4

millones) en 2004⁵. La forma de presentación en un 34% de los casos fue la muerte súbita y en un 59% fue resultado de un TEP que permaneció sin diagnosticar durante la vida; solo un 7% de los pacientes que murieron precozmente fueron correctamente diagnosticados de TEP antes del fallecimiento. Los pacientes mayores de 40 años tienen mayor riesgo que los pacientes más jóvenes y, además, el riesgo se duplica aproximadamente con cada década, por lo que cabría esperar que en el futuro se incremente el número de pacientes que son diagnosticados de TEP⁹. Por otro lado, el TEP conlleva un elevado coste económico. Así, en un hospital de tercer nivel, se estima que el gasto anual excede del millón de euros⁸.

Por tanto, es necesario un conocimiento exhaustivo de los mecanismos que producen esta enfermedad para un diagnóstico precoz, un tratamiento eficaz y unas medidas preventivas adecuadas.

1.1.1. ETIOPATOGENIA

Desde que Rudolf Virchow describiera en el siglo XIX los mecanismos atribuibles a la formación de un trombo a través de la triada que lleva su epónimo (“triada de Virchow”), clásicamente se han considerado como factores predisponentes aquellos que lleven a favorecer cualesquiera de los tres pilares de dicha triada: lesión endotelial, estasis sanguíneo e hipercoagulabilidad¹⁰. Diversos factores tanto adquiridos como genéticos contribuyen a la aparición de ETEV. De hecho, esta se considera como la consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente (en su mayoría no modificables, como la trombofilia, el síndrome antifosfolipídico, la mutación del gen de la protrombina o del factor V de Leiden) y aquellos relacionados con el entorno (que suelen ser temporales)³.

Se cree que la ETEV se genera en presencia de un factor de riesgo temporal o reversible (como intervenciones quirúrgicas, inmovilización, gestación, uso de anticonceptivos orales, traumatismos o terapia de reemplazo hormonal) en las últimas 6 semanas a 3 meses antes del diagnóstico, y que ante la ausencia de dichos factores de riesgo no se desarrollaría. Cabe recalcar que el TEP puede aparecer en ausencia de cualquier factor de riesgo conocido. Para la decisión sobre la duración de la terapia de anticoagulación después de un primer episodio de TEP es muy relevante el hecho de que exista o no la presencia de factores de riesgo permanentes¹¹.

Dentro de los factores de riesgo modificables más importantes destaca la inmovilización prolongada como sucede en las cirugías, las fracturas óseas, los traumatismos importantes, los reemplazos articulares de extremidades inferiores y las

lesiones de la médula espinal^{9,12}. Por otro lado, es bien conocido que el cáncer es un factor predisponente de ETEV. Además, no todos los procesos oncológicos presentan el mismo riesgo de desarrollar ETEV; así, las neoplasias de pulmón, páncreas, cerebro, el cáncer gastrointestinal y las hemopatías malignas son las entidades que conllevan un riesgo más elevado¹³⁻¹⁶.

Los anticonceptivos orales son, en mujeres fértiles, el factor que más frecuentemente predispone a ETEV^{17,18}. De hecho, durante la gestación, la ETEV es una causa importante de muerte materna. El mayor riesgo se presenta durante el tercer trimestre de la gestación y a las 6 primeras semanas posparto. Durante los 3 meses tras el parto el riesgo de ETEV, con respecto a las mujeres no gestantes, aumenta hasta 60 veces. Además, la fertilización *in vitro* aumenta aún más el riesgo de ETEV asociada a la gestación¹⁹. Para las mujeres posmenopáusicas en terapia de reemplazo hormonal, el riesgo de ETEV varía ampliamente dependiendo de la formulación utilizada²⁰.

Otras causas frecuentes de ETEV son los procesos infecciosos, las transfusiones de hemoderivados y los agentes estimuladores de la eritropoyetina²¹. Además, la ETEV puede incluirse en el cómputo de la enfermedad cardiovascular, con la que comparte múltiples factores de riesgo como el tabaquismo, la obesidad, la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus y, especialmente, la aterosclerosis²²⁻²⁴. Como se explicará posteriormente, los pacientes ingresados con una cardiopatía (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, etc.) tienen mayor riesgo de presentar un episodio de TEP²⁵⁻²⁸.

1.1.2. FISIOPATOLOGÍA

El TEP activa una compleja respuesta cardio-pulmonar que incluye el incremento de las resistencias vasculares pulmonares por obstrucción vascular, agentes neurohormonales como el tromboxano A₂ o la serotonina, o baro-receptores de la arteria pulmonar, así como un deterioro en el intercambio gaseoso con insuficiencia respiratoria por alteraciones en la ventilación/perfusión ó V/Q (figura 1).

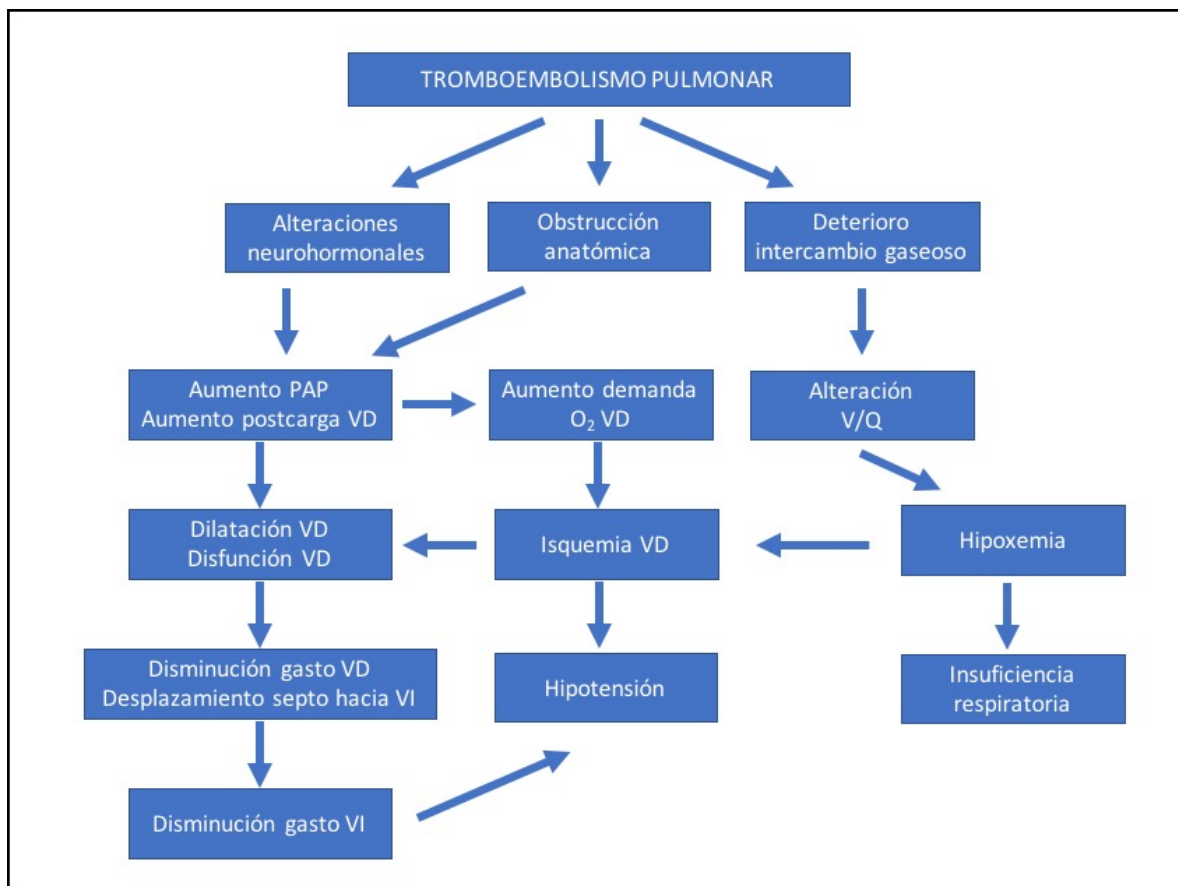


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en las alteraciones respiratorias y hemodinámicas del TEP (adaptado de Libby P y col¹⁰). O₂: oxígeno. PAP: presión arterial pulmonar. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo. V/Q: ventilación/perfusión.

El incremento brusco de la presión en la arteria pulmonar aumenta a su vez la postcarga en el ventrículo derecho (VD), que lleva a su dilatación y alteración de sus propiedades contráctiles²⁹. Esta dilatación del VD produce un desplazamiento del septo interventricular hacia la izquierda, disminuyendo tanto la distensibilidad como el llenado del ventrículo izquierdo (VI). La desincronización de ambos ventrículos puede exacerbarse por la aparición de bloqueo de rama derecha del Haz de His³⁰. Esta situación genera una caída tanto del gasto cardíaco como de la presión arterial sistémica, así como un deterioro en la perfusión coronaria y produciendo isquemia miocárdica, también agravada por el aumento de la demanda de oxígeno del miocardio correspondiente al VD. Esta situación, de perpetuarse, puede ocasionar infarto de miocardio del VD, colapso circulatorio e, incluso, la muerte (de hecho, se considera que la primera causa de muerte por TEP grave es la insuficiencia del VD debida a sobrecarga por presión). La severidad de compromiso hemodinámico que ocurre con el TEP está en correlación con la magnitud de la obstrucción de los vasos pulmonares en pacientes sin enfermedad cardiopulmonar previa. No obstante, en personas con enfermedad cardiopulmonar subyacente, la inestabilidad hemodinámica severa puede ocasionarse con obstrucciones del 30-50% del área transversal total del lecho arterial pulmonar por embolias³.

El TEP conduce a una insuficiencia respiratoria por varios mecanismos, todos ellos consecuencia de las alteraciones hemodinámicas. Por un lado, se produce un incremento del espacio muerto alveolar debido a la obstrucción tromboembólica vascular pulmonar, con hipoxemia debido a la hipoventilación de esos alveolos y la aparición de shunt derecha-izquierda. Además, zonas con flujo reducido se alternan con otras con hiperaflujo que dan lugar a desequilibrios entre la ventilación y la perfusión, lo cual perpetúa la hipoxemia. Por último, incluso embolias distales pequeñas pueden crear áreas de hemorragia alveolar que

dan como resultado hemoptisis, pleuritis y derrame pleural (infartos pulmonares), que junto a una pérdida de surfactante y leve edema pulmonar contribuyen a empeorar la situación respiratoria y hemodinámica³.

1.1.3. DIAGNÓSTICO Y COMPLICACIONES

Ninguna prueba aislada es lo suficientemente sensible y específica como para confirmar o descartar la presencia de TEP agudo sintomático. Por este motivo, el diagnóstico de la enfermedad debe combinar la sospecha clínica, los resultados del dímero D y las pruebas de imagen³¹. Con fines de manejo clínico, se define el «TEP confirmado» como una probabilidad de TEP lo suficientemente alta para indicar la necesidad de un tratamiento específico de TEP, y «TEP excluido» como una probabilidad de TEP lo suficientemente baja para justificar la retirada del tratamiento específico de TEP con un riesgo aceptablemente bajo. Siempre debe tenerse en cuenta que el proceso diagnóstico no justifica demoras en el inicio del tratamiento anticoagulante, que debe ser precoz en los pacientes con sospecha clínica intermedia o alta.

Características clínicas

Debe considerarse el diagnóstico de TEP agudo sintomático en todo paciente que refiera disnea de nueva aparición, empeoramiento de su disnea habitual, dolor torácico, síncope o hipotensión sin una explicación alternativa, particularmente cuando las pruebas complementarias básicas (radiografía de tórax, electrocardiograma y gasometría arterial) descartan otros diagnósticos diferenciales. El síncope no es frecuente, pero puede

producirse independientemente de la presencia de inestabilidad hemodinámica³². El dolor torácico es un síntoma frecuente del TEP y normalmente está causado por irritación pleural debida a embolias distales que causan infarto pulmonar³³. En el TEP central, el dolor torácico puede tener un carácter típico de angina, que posiblemente refleja isquemia del VD y requiere un diagnóstico diferencial con el síndrome coronario agudo (SCA) o la disección aórtica. La disnea puede ser aguda en el TEP central; sin embargo, en el TEP periférico a menudo es leve y puede ser transitoria. En pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar preexistente, el único síntoma indicativo de TEP puede ser una disnea en proceso de empeoramiento. Finalmente, el TEP puede ser completamente asintomático y descubrirse casualmente al realizar pruebas diagnósticas para otra enfermedad o incluso en necropsias.

Análisis de sangre

El análisis de sangre general (hemograma, bioquímica básica y coagulación) puede hacernos sospechar determinadas etiologías y ayudará a estratificar el pronóstico en casos de inestabilidad hemodinámica. La elevación de marcadores de necrosis miocárdica empeora el pronóstico y puede cambiar la estrategia de actuación terapéutica. Dentro del análisis de sangre, hay que destacar por su importancia la gasometría arterial basal. Así, el hallazgo típico es la hipoxemia con normo-hipocapnia, aunque hasta un 40% de los pacientes pueden tener una saturación arterial de oxígeno normal³⁴.

Radiología simple de tórax

Una radiografía de tórax prácticamente normal en el contexto de una insuficiencia respiratoria aguda severa es altamente sugerente de TEP. Hallazgos típicos pero infrecuentes son la oligohemia focal (signo de Westermarck) que sugiere embolia pulmonar masiva central o la opacidad en forma de cuña periférica con base pleural (joroba de Humpton) que indica infarto pulmonar.

Electrocardiograma

El hallazgo más frecuente en pacientes con un TEP es la taquicardia sinusal. En casos más graves donde haya compromiso de cavidades derechas pueden observarse signos de sobrecarga del VD, inversión de T en precordiales derechas, imagen de bloqueo de rama derecha o el clásico patrón de McGinn-White (S1Q3T3).

Dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina presente en el trombo, que se genera cuando ésta es proteolizada por la plasmina. La concentración de dímero D en plasma está elevada en presencia de trombosis aguda, a causa de la activación simultánea de la coagulación y la fibrinólisis. El valor predictivo negativo del estudio de dímero D es alto, por lo que un valor normal de dímero D hace que sean improbables el TEP o la TVP aguda. Por otro lado, también se produce fibrina en una amplia variedad de afecciones, como cáncer, inflamación, hemorragia, traumatismo, cirugía y necrosis; en consecuencia, el valor predictivo positivo de altos valores de dímero D es bajo, y el estudio de este no es útil para la confirmación de TEP³⁵.

Angiografía pulmonar por tomografía computarizada multidetector

Actualmente, la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angioTC) multidetector es la prueba de imagen de elección para el diagnóstico de TEP³. Mediante esta técnica se pueden visualizar las arterias pulmonares hasta el nivel segmentario. De hecho, en aquellos pacientes con probabilidad clínica de TEP no alta la negatividad en una angioTC es un criterio adecuado para excluir la TEP. Más controvertido resulta seguir estudiando a los pacientes con angioTC negativa y probabilidad clínica alta. Una prueba positiva en nivel segmentario o más proximal es una prueba adecuada de TEP para pacientes con una probabilidad clínica no baja; sin embargo, el valor predictivo positivo de esta técnica es menor en paciente con probabilidad baja de TEP, debiéndose considerar otras pruebas complementarias³⁶.

Aunque la exposición radiológica puede suponer un problema para el uso de esta técnica, un angioTC multidetector proporciona una dosis efectiva de radiación de 7 miliSievert, equivalente a 2 años de radiación natural de fondo, lo que supone un riesgo adicional de por vida de cáncer fatal bajo³⁷. Los equipos actuales permiten realizar la prueba reduciendo la dosis de radiación. No obstante, la indicación en mujeres fértiles debe estar justificada en función del balance riesgo-beneficio. Por otro lado, en aquellos pacientes que presentan insuficiencia renal, se puede realizar la angioTC siguiendo los protocolos locales de prevención de la nefropatía inducida por contraste.

Gammagrafía pulmonar

La gammagrafía V/Q ha sido reemplazada por la angioTC multidetector como prueba diagnóstica de elección. Es una prueba no invasiva y segura, de la que se han descrito escasas reacciones alérgicas. La gammagrafía se realiza con material radioactivo inhalado (aire mezclado con xenón¹³³ o con tecnecio^{99m}) o inyectado (albúmina macroagregada marcada con tecnecio^{99m}) para así poder visualizar el espacio pulmonar donde se produce el intercambio gaseoso (ventilación) y sanguíneo (perfusión) de todos los segmentos pulmonares. Al ser un procedimiento con menor radiación y medio de contraste, en el momento actual se suele reservar para pacientes con alergia a contrastes yodados, insuficiencia renal grave y mujeres embarazadas con sospecha de TEP³⁸.

Angiografía pulmonar

Considerado el “patrón oro” en el diagnóstico del TEP, su uso en la actualidad es muy bajo desde la aparición del angioTC y dado el carácter invasivo del procedimiento, puesto que su precisión diagnóstica es similar. Esta técnica tiene un mayor protagonismo en la actualidad en el tratamiento del TEP agudo con deterioro hemodinámico³⁹.

Ecografía-Doppler venoso de miembros inferiores

La gran mayoría de casos de TEP tienen su origen a partir de una TVP en una extremidad inferior. Dado que se trata de una técnica sensible, no invasiva, que no utiliza radiación ionizante, realizada a pie de cama y fácilmente repetible, ha de tenerse en cuenta en paciente con sospecha clínica y que bien no pueden realizarse las pruebas previamente descritas, bien éstas no nos diagnósticas (fundamentalmente el angioTC).

Ecocardiograma

Como se explicó anteriormente, en la fisiopatología del TEP agudo se produce una sobrecarga de presión del VD que lleva a su dilatación y/o disfunción, ambas consecuencias detectables mediante ecocardiografía. La dilatación del VD puede observarse en un 25% de los pacientes con TEP y, más que para su diagnóstico (en pacientes con cardiopatía o enfermedad respiratoria concomitante pueden encontrarse estos hallazgos), este hallazgo servirá para estratificar el riesgo de la enfermedad. No obstante, signos típicos (aunque infrecuentes) como un patrón de eyección del VD alterado (signo de 60-60) o una contractilidad disminuida en la pared libre del VD en comparación con el ápex (signo de McConnell) conservan un alto valor predictivo positivo incluso en presencia de enfermedad cardio-respiratoria pre-existente⁴⁰.

Las actuales guías de práctica clínica no recomiendan el ecocardiograma de forma sistemática como parte de las pruebas diagnósticas para pacientes normotensos hemodinámicamente estables con sospecha de TEP (riesgo no alto)³. Sin embargo, en pacientes de alto riesgo, la ausencia de signos ecocardiográficos de sobrecarga o disfunción del VD prácticamente excluye el TEP como la causa de inestabilidad hemodinámica. No sólo eso, sino que el ecocardiograma puede ayudar en este contexto en la búsqueda etiológica del shock (taponamiento cardíaco, disfunción del VI, valvulopatía, etc.).

Valoración de la probabilidad diagnóstica

En primer lugar, para una óptima clasificación de los pacientes con sospecha de TEP es preciso realizar una evaluación estandarizada, mediante reglas de predicción de la probabilidad clínica. La Investigación Prospectiva Sobre el Diagnóstico de la Embolia

Pulmonar (IPSDEP) es una de las grandes series que confirman el valor que representa el juicio clínico; teniendo en cuenta que el juicio clínico normalmente incluye pruebas comunes, como radiografía de tórax y electrocardiograma (ECG), para el diagnóstico diferencial⁴¹. No obstante, el juicio clínico carece de estandarización, por lo que se han desarrollado varias escalas de predicción clínica explícitas. Las más utilizadas son la desarrollada por Wells y col, así como la de Geneva^{42,43}. Ambas se han validado y simplificado para una mayor estandarización en la práctica clínica. En general, la probabilidad según la predicción oscila entre un 10%, 30% y 65% en función del nivel bajo, intermedio o alto, respectivamente (tabla 1).

Además de la valoración clínica, es fundamental una estrategia diagnóstica basada en la utilización de algoritmos de decisión para poder aprovechar la máxima sensibilidad y especificidad a las pruebas complementarias. Aunque existen diferentes árboles de decisión que, por supuesto, hay que adaptar a la disponibilidad de las diferentes técnicas, la aproximación más plausible se refleja en las actuales guías de práctica clínica, que divide al paciente con sospecha de TEP en función de la inestabilidad hemodinámica (figuras 2 y 3)³.

Tabla 1. Escalas de predicción clínica.

<i>Score de Wells</i>	<i>Puntuación</i>	<i>Score Geneva</i>	<i>Puntuación</i>
<i>TEP / TVP previa</i>	1	<i>TEP / TVP previa</i>	1
<i>FC ≥ 100 lpm</i>	1	<i>FC 75-94 lpm</i>	1
<i>Cirugía / inmovilización</i>	1	<i>FC ≥ 95 lpm</i>	2
<i>en las 4 últimas semanas</i>		<i>Cirugía / fractura < 1</i>	1
<i>Hemoptisis</i>	1	<i>mes</i>	
<i>Cáncer activo</i>	1	<i>Hemoptisis</i>	1
<i>Signos clínicos TVP</i>	1	<i>Cáncer activo</i>	1
<i>Diagnóstico alternativo</i>	1	<i>Dolor EEII unilateral</i>	1
<i>menos probable que TEP</i>		<i>Dolor palpación venosa</i>	
<u>PROBABILIDAD CLÍNICA</u>		<i>profunda y edema EEII</i>	1
<i>Improbable</i>	0-1	<i>unilateral</i>	
<i>Probable</i>	≥ 2	<i>Edad ≥ 65 años</i>	1
		<u>PROBABILIDAD CLÍNICA</u>	
		<i>Baja</i>	0-1
		<i>Intermedia</i>	2-4
		<i>Alta</i>	≥ 5

EEII: extremidad inferior. FC: frecuencia cardíaca. TEP: tromboembolismo pulmonar.
TVP: trombosis venosa profunda.

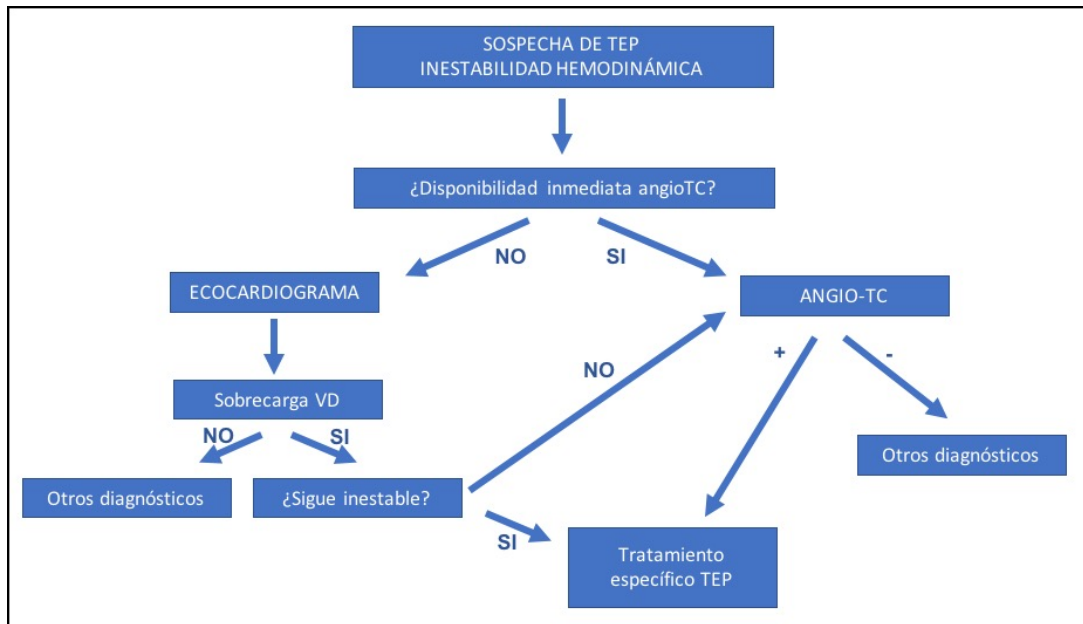


Figura 2. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de TEP e inestabilidad hemodinámica³. AngioTC: angiografía pulmonar por tomografía computarizada. TEP: tromboembolismo pulmonar. VD: ventrículo derecho.

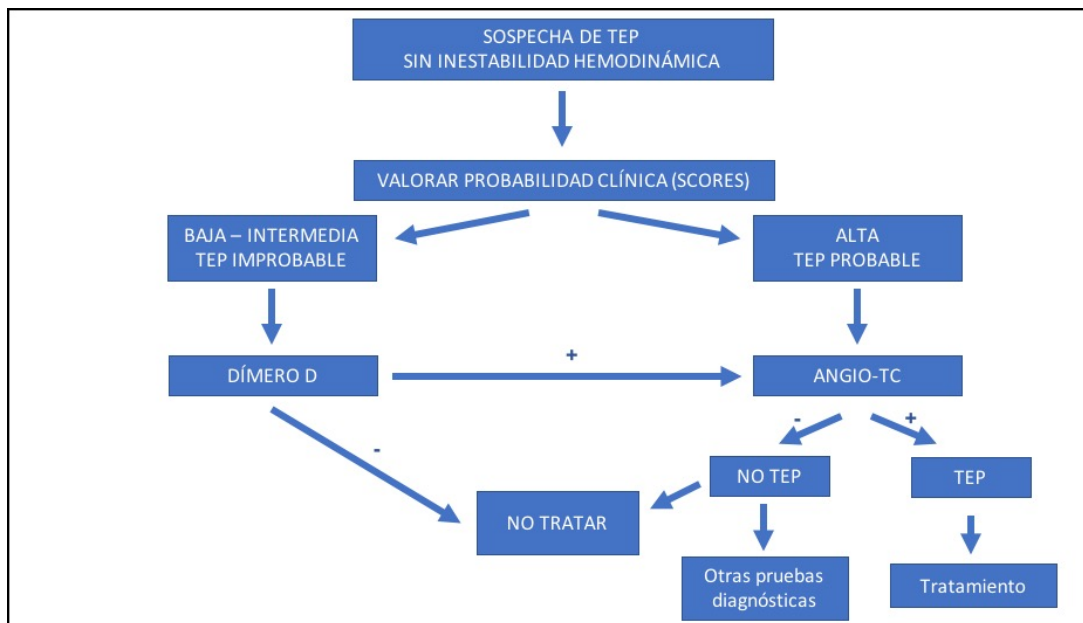


Figura 3. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de TEP sin inestabilidad hemodinámica³. AngioTC: angiografía pulmonar por tomografía computarizada. TEP: tromboembolismo pulmonar.

1.1.4 TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con TEP ha de ir encaminado, por un lado, a conseguir la estabilización hemodinámica y respiratoria del paciente y, por otro, a actuar frente a los mecanismos de trombosis (anticoagulación) o directamente sobre el trombo (embolectomía).

Medidas generales y tratamiento de soporte

La disfunción aguda del VD junto al resto de cambios fisiopatológicos resultantes suponen la principal causa de muerte en pacientes con TEP. Frecuentemente, es necesario el uso de vasopresores. La hipoxemia, que generalmente revierte con oxigenoterapia convencional, en ocasiones requiere la ventilación mecánica (aplicada con cautela, pues la presión intratorácica positiva producida por esta puede empeorar el retorno venoso y la función del VD).

Anticoagulación

La anticoagulación es el pilar fundamental en el tratamiento de los pacientes con TEP. Por un lado, previene la formación adicional de trombo y, por otro, permite la actuación de los mecanismos fibrinolíticos endógenos que actuarán lisando el trombo ya formado. En pacientes con probabilidad clínica intermedia-alta se debe iniciar la anticoagulación mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas.

El inicio de la anticoagulación se realiza con fármacos parenterales, tales como la heparina no fraccionada (HNF), la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux. Existe evidencia suficiente para preferir las HBPM o fondaparinux a la HNF, dado que presentan una similar eficacia frente a un menor riesgo hemorrágico y desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina⁴⁴. En casos donde la función renal se encuentre

severamente deteriorada, en la obesidad mórbida y en pacientes donde se considere la reperusión primaria, la HNF es de elección, ajustándose según el tiempo de tromboplastina parcial activada³.

Una vez iniciada la anticoagulación parenteral se debe comenzar la anticoagulación oral lo antes posible, preferiblemente el mismo día. Clásicamente, los fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) como warfarina y acenocumarol han sido utilizados para el tratamiento del TEP⁴⁵. En general, la anticoagulación con HNF, HBPM o fondaparinux se mantiene durante 5 días y hasta que la razón internacional normalizada (INR) haya estado entre 2 y 3 durante 2 días consecutivos⁴⁶.

Recientemente han aparecido anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban. Todos ellos han sido estudiados y comparados con AVK en ensayos clínicos que incluyeron pacientes con TEP ó ETEV⁴⁷⁻⁵² (tabla 2). Globalmente, los resultados de los ACOD en el tratamiento del TEP no son inferiores a la combinación heparina-AVK y, además, desde el punto de vista hemorrágico, presentan una mayor seguridad⁵³.

Un aspecto controvertido es cuál es la duración óptima del tratamiento anticoagulante. El objetivo de prolongar la anticoagulación es prevenir la recurrencia del TEP. La mayoría de las evidencias se centran en la ETEV en su conjunto, aunque algunos trabajos han estudiado específicamente a pacientes con TEP⁵⁴⁻⁶⁰. En general, para pacientes con TEP secundario a un factor de riesgo reversible, se recomienda la anticoagulación oral durante 3 meses. En los casos de episodios de TEP no provocada, mínimo 3 meses, aunque si el riesgo de sangrado es bajo, en episodios recurrente y particularmente en casos de cáncer activo, habrá que valorar prolongar la anticoagulación, evaluando de forma regular el balance riesgo-beneficio³.

Tabla 2. Ensayos clínicos fase III que comparan anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente a fármacos antagonistas de la vitamina K (AVK) en el tratamiento agudo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)^{3,47-52}:

Fármaco	Diseño	Tratamiento	Duración	Pacientes	Objetivo eficacia	Objetivo Seguridad
Dabigatran	Doble ciego	Enoxaparina/dabigatran (150mg/12h) vs. Enoxaparina/warfarina	6m	ETEV (2.539)	ETEV recurrente o TEP fatal: 2,4% con dabigatran vs. 2,1% warfarina	Sangrado mayor: 1,6% dabigatran vs. 1,9% warfarina
	Doble ciego	Enoxaparina/dabigatran (150mg/12h) vs. Enoxaparina/warfarina	6m	ETEV (2.589)	ETEV recurrente o TEP fatal: 2,3% con dabigatran vs. 2,2% warfarina	Sangrado mayor: 15 pacientes dabigatran vs. 22 pacientes warfarina
Rivaroxaban	Abierto	Rivaroxaban (15mg/12h 3 sem, luego 20mg/d) vs. Enoxaparina/warfarina	3, 6, 12m	TVP (3.449)	ETEV recurrente o TEP fatal: 2,1% con rivaroxaban vs. 3,0% warfarina	Sangrado mayor o clínicamente no relevante: 8,1% rivaroxaban vs. 8,1% warfarina
	Abierto	Rivaroxaban (15mg/12h 3 sem, luego 20mg/d) vs. Enoxaparina/warfarina	3, 6, 12m	TEP (4.832)	ETEV recurrente o TEP fatal: 2,1% con rivaroxaban vs. 1,8% warfarina	Sangrado mayor o clínicamente no relevante: 10,3% rivaroxaban vs. 11,4% warfarina
Apixaban	Doble ciego	Apixaban (10mg/12h 7 días, luego 5mg/12h) vs. Enoxaparina/warfarina	6m	ETEV (5.395)	ETEV recurrente o TEP fatal: 2,3% con apixaban vs. 2,7% warfarina	Sangrado mayor: 0,6% apixaban vs. 1,8% warfarina
Edoxaban	Doble ciego	HBPM/edoxaban (60mg/d)* vs. HNF ó HBPM/warfarina	3-12m	ETEV (8.240)	ETEV recurrente o TEP fatal: 3,2% con edoxaban vs. 3,5% warfarina	Sangrado mayor o clínicamente no relevante: 8,5% edoxaban vs. 10,3% warfarina

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. HBPM: heparina bajo peso molecular. HNF: heparina no fraccionada. TEP: tromboembolismo pulmonar. *Dosis de 30mg/d si Cl Cr 30-50mg/dl o peso < 60kg.

Trombolisis

El tratamiento trombolítico restaura la perfusión más rápidamente que la anticoagulación parenteral sola. En general, los regímenes acelerados administrados en 2 horas son preferible a las infusiones prolongadas. El efecto adverso más importante de la trombolisis es la hemorragia (fundamentalmente intracraneal), que supone entre el 1,9 y 2,2% de los casos, lo cual limita este tratamiento a aquellos pacientes con TEP y signos de inestabilidad hemodinámica sin riesgo hemorrágico significativo⁶¹.

Embolectomía

El tratamiento invasivo mediante embolectomía pulmonar quirúrgica se reserva para pacientes con inestabilidad hemodinámica donde el riesgo hemorrágico impide el uso de terapia trombolítica³. Actualmente está creciendo el uso de técnicas de embolectomía pulmonar percutáneas, que son capaces de fragmentar los trombos, succionarlos o, en caso de que no exista una contraindicación absoluta para la trombolisis, realizar una trombolisis dirigida por catéter o trombolisis farmacomecánica³.

Otros tratamientos

Los pacientes con TEP de repetición y que presentan contraindicaciones para la anticoagulación o, a pesar de un tratamiento anticoagulante adecuado, pueden beneficiarse de la colocación de un filtro venoso, normalmente implantado en la vena cava inferior, para reducir las recurrencias⁶².

1.2. INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (ICC) es un síndrome clínico que se caracteriza por síntomas y signos típicos causados por una anomalía cardiaca estructural o funcional que produce una disminución del gasto cardiaco o una elevación de las presiones intracardiacas, bien en reposo o con en el estrés⁶³. A pesar de que esta definición, recogida en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología, se limita a las fases sintomáticas de la enfermedad, en las guías de las Sociedades Americanas de Cardiología definen una fase asintomática de la enfermedad, donde las anomalías estructurales o funcionales de la enfermedad preceden a la sintomatología típica de la ICC⁶⁴.

La prevalencia de ICC se estima aproximadamente en el 1-2% de la población adulta en países desarrollados, porcentaje que aumenta a más del 10% a partir de los 70 años⁶⁵. No sólo eso, sino que en la actualidad la ICC es una de las patologías con una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. De hecho, datos europeos recientes demuestran que la mortalidad por cualquier causa se encuentra entre un 7-17% en pacientes al año de estar hospitalizados por un episodio de ICC, con una tasa de re-hospitalización del 32-44%⁶⁶. Las principales causas de muerte son el empeoramiento de la ICC previa y la muerte súbita.

1.2.1. ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

Clásicamente se ha clasificado a la ICC en función de la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en dos entidades que, a pesar de compartir una clínica similar, presentan una fisiopatología diferenciada en muchos aspectos. Los pacientes con una FEVI $\geq 50\%$ se engloban en la definición de ICC con FEVI conservada o preservada, frente a aquellos con una FEVI $< 50\%$ ó FEVI reducida. Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos han definido la ICC con FEVI disminuida a partir de puntos de corte entre 35-40%. Este hecho ha precipitado que en las últimas guías de práctica clínica se recoja una “nueva” definición de ICC: aquella con una FEVI en el rango medio, en la banda del 40-49%⁶³. La ICC con FEVI preservada tiene un perfil epidemiológico y etiológico diferente al de la ICC con FEVI reducida. Así, la primera se asocia a pacientes más ancianos, más frecuentemente mujeres, con antecedente de HTA y fibrilación auricular (FA), siendo más frecuente la etiología isquémica (infarto de miocardio) en la ICC con FEVI disminuida.

Aunque existen otras clasificaciones de ICC, una que presenta una gran utilidad clínica es aquella que estratifica a los pacientes según su clase funcional, definida por la *New York Heart Association* (NYHA). Esta clasificación divide en cuatro categorías a los pacientes con ICC. Los pacientes en clase I no presentan limitación para la actividad física habitual. La clase II define a los pacientes con síntomas leves y limitación a la actividad física habitual. En la clase III se engloban aquellos con marcada limitación a la actividad física, incluso siendo inferior a la habitual. Por último, la clase IV los pacientes presentan limitación severa, con síntomas incluso en reposo⁶⁷.

La etiología de la ICC es muy variada, y se resume en la tabla 3. En general, hay que diferenciar tres condiciones fisiopatológicas que, en muchos pacientes, tienden a superponerse. Además, hay que tener en cuenta que algunas de las causas de ICC pueden actuar como factores precipitantes de un primer episodio o una descompensación.

Tabla 3. Etiología y factores desencadenantes de la insuficiencia cardiaca.

ENFERMEDAD DEL MIOCARDIO	
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	Enfermedad arterial epicárdica y/o microcirculatoria, disfunción endotelial, cicatriz miocárdica, aturdimiento/hibernación miocárdica
TÓXICOS	Alcohol, cocaína, anfetaminas, metales pesados (cobre, plomo, hierro, etc.), fármacos (antraciclinas, trastuzumab, etc.), radiación
DAÑO INFLAMATORIO/ INMUNOMEDIADO	Infecciones (virus, bacterias, parásitos), miocarditis linfocitarias, autoinmunidad, eosinofílicas
INFILTRACIÓN	Neoplasias, amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, depósito de glucógeno (Pompe) o lisosomal (Fabry)
ALTERACIÓN METABÓLICA	Alteración tiroidea, acromegalia, Conn, Addison, diabetes, feocromocitoma, alteraciones durante gestación y periparto
ALTERACIÓN GENÉTICA	Hipertrófica, dilatada, restrictiva, MAVD, distrofias musculares, etc.
CONDICIONES DE CARGA PATOLÓGICAS	
HIPERTENSIÓN	Cardiopatía hipertensiva
VALVULOPATÍA	Mitral, aórtica, tricuspídea, pulmonar
ALTERACIÓN CONGÉNITA	CIA, CIV, DAP, etc.
ENFERMEDAD DEL PERICARDIO	Pericarditis constrictiva, derrame pericárdico
GASTO ELEVADO	Anemia, sepsis, tirotoxicosis, Paget, FAV, embarazo
SOBRECARGA DE VOLUMEN	Insuficiencia renal, sobrecarga de fluidos iatrogénica
ARRITMIAS	
TAQUIARRITMIAS	Arritmias auriculares y ventriculares
BRADIARRITMIAS	Disfunción del NSA y/o NAV

CIA: comunicación interauricular. CIV: comunicación interventricular. DAP: ductus arterioso persistente. FAV: fistula arteriovenosa. MAVD: miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho. NAV: nodo auriculoventricular. NSA: nodo sinoauricular.

1.2.2. FISIOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista fisiopatológico, la ICC es una entidad donde se produce un deterioro progresivo que se inicia tras un “evento índice” (factor desencadenante) que, o bien produce un daño al músculo cardíaco (con el resultado de una pérdida de función del miocardiocito) o, alternativamente, interrumpe la capacidad del miocardio de generar fuerza contráctil, causando por consiguiente una anormal contractilidad miocárdica. Este mecanismo fisiopatológico puede ser brusco como en un infarto agudo de miocardio, o puede ser gradual y progresivo como en el caso de cambios hemodinámicos de presión o sobrecarga de volumen (figura 4).

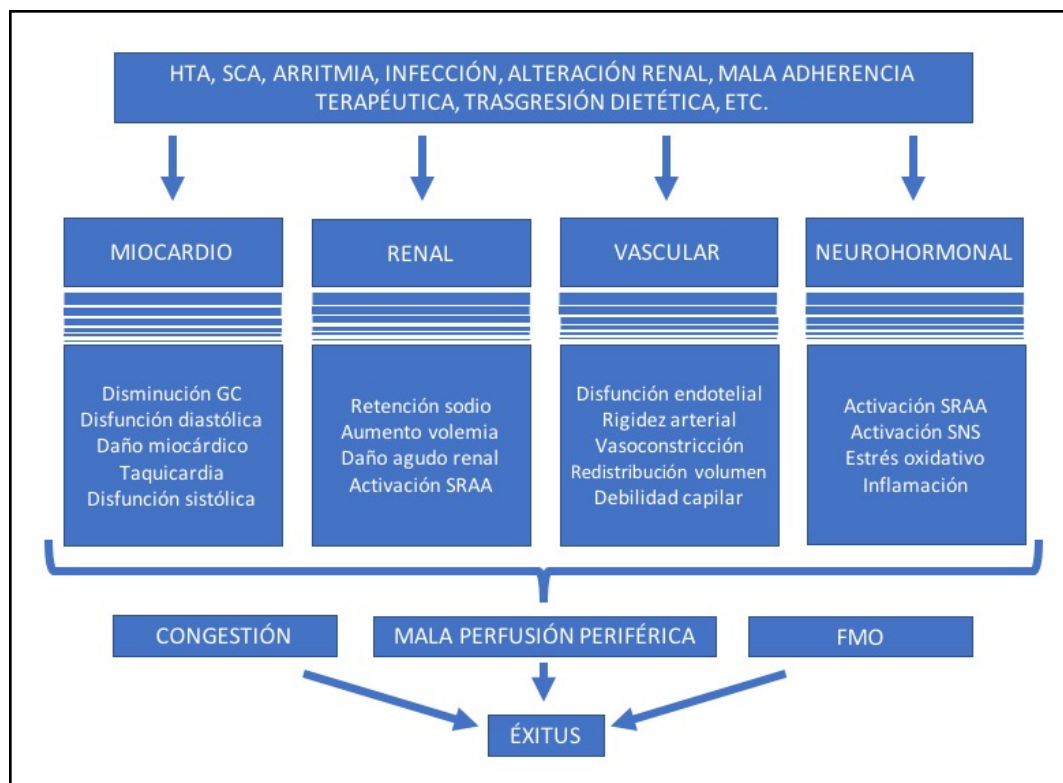


Figura 4: fisiopatología de la ICC. FMO: fracaso multiorgánico. GC: gasto cardíaco. HTA: hipertensión arterial. SCA: síndrome coronario agudo. SNS: sistema nervioso simpático. SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona^{63,64}.

La investigación en la fisiopatología de la ICC ha llevado a considerar esta patología como una enfermedad neurohormonal, puesto que son las alteraciones de estos mecanismos los que a largo plazo producen el deterioro del miocardio. Así, la disminución del gasto cardíaco activa una serie de mecanismos compensatorios adaptativos para mantener la homeostasis cardiovascular, entre los que se incluyen la estimulación del sistema nervioso simpático, el eje renina-angiotensina-aldosterona y la función renal⁶⁸. Por otro lado, la respuesta a la sobrecarga hemodinámica va a producir una serie de cambios en el músculo cardíaco: así, la sobrecarga de volumen se asocia a un aumento del estrés diastólico que resultará en un remodelado excéntrico del miocardio; sin embargo, la sobrecarga de presión conlleva un aumento del estrés sistólico que provocará un remodelado concéntrico. No obstante, en muchas ocasiones, estos dos mecanismos coexisten dado que, como se explicó anteriormente, en la etiopatogenia de la ICC pueden participar varias entidades.

1.2.3. DIAGNÓSTICO

Al igual que sucede con el TEP, no existen síntomas y signos totalmente específicos para el diagnóstico de la ICC y son difíciles de identificar en pacientes con otras patologías concomitantes como son la obesidad o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Como en cualquier otra enfermedad, es preciso elaborar una historia clínica y exploración física detalladas. Los signos y síntomas más frecuentemente observados en pacientes con ICC se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Signos y síntomas de insuficiencia cardíaca^{63,64}.

<i>SÍNTOMAS</i>	<i>SIGNOS</i>
<u>TÍPICOS</u>	<u>MÁS ESPECÍFICOS</u>
<i>Disnea</i>	PVY elevada
<i>Ortopnea</i>	Reflujo hepatoyugular
<i>Disnea paroxística nocturna</i>	Ritmo de galope (R3)
<i>Disminución tolerancia al ejercicio</i>	Desplazamiento impulso apical
<i>Fatiga, cansancio</i>	
<i>Inflamación de tobillos</i>	
<u>MENOS TÍPICOS</u>	<u>MENOS ESPECÍFICOS</u>
<i>Tos nocturna</i>	Aumento de peso (> 2kg/semana)
<i>Sibilancias</i>	Crepitantes pulmonares
<i>Sensación de hinchazón</i>	Edemas periféricos
<i>Confusión</i>	Taquicardia
<i>Decaimiento</i>	Hepatomegalia
<i>Palpitaciones</i>	Ascitis
<i>Mareo</i>	Hipofonesis pulmonar (derrame pleural)
<i>Síncope</i>	Oliguria
<i>Bendopnea</i>	Pulso irregular
	Pérdida de peso (si ICC avanzada)
	Caquexia (si ICC avanzada)
	Respiración Cheyne-Stokes
	Extremidades frías
	Presión de pulso estrecha

ICC: insuficiencia cardíaca. PVY: presión venosa yugular.

Análisis de sangre: los péptidos natriuréticos

El análisis de sangre general (hemograma, bioquímica básica y coagulación) puede hacernos sospechar determinadas etiologías y ayudará a estratificar el pronóstico en casos de inestabilidad hemodinámica. La elevación de marcadores de necrosis miocárdica empeora el pronóstico y puede cambiar la estrategia de actuación terapéutica.

Dentro del análisis de sangre, hay que destacar por su importancia la concentración plasmática de péptidos natriuréticos (PN). La elevación de PN ayuda a establecer un diagnóstico inicial de trabajo para identificar a los pacientes que requieren pruebas cardiacas adicionales; además, su elevado valor predictivo negativo descarta el origen cardiológico en el estudio etiológico de la disnea⁶⁹. El límite superior de lo normal en el contexto no agudo para péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) es de 35 pg/ml y para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP) es de 125 pg/ml. En el contexto agudo los límites normales son más elevados (BNP < 100 pg/ml; NT-proBNP < 300 pg/ml). Los valores de PN pueden elevarse por múltiples causas, tanto cardiovasculares como no cardiovasculares, lo cual puede reducir su capacidad diagnóstica en la ICC. Entre las causas más frecuentes, destacan la FA, la edad y la insuficiencia renal. Por otro lado, los títulos de PN pueden ser desproporcionadamente bajos en pacientes obesos⁷⁰.

Radiología simple de tórax

La radiografía de tórax permite evaluar en pacientes con disnea signos de congestión, como pueden ser el derrame pleural, redistribución vascular, engrosamiento hilar, líneas B de Kerley, edema intersticial o en casos más graves edema alveolar (“alas de

mariposa”). También ayudan a sospechar una miocardiopatía subyacente ante la presencia de cardiomegalia o crecimiento de cavidades, así como a descartar factores desencadenantes como puede ser una infección respiratoria o neumonía intercurrente.

Electrocardiograma

Un ECG anormal aumenta la probabilidad del diagnóstico de ICC, aunque presenta baja especificidad. Algunas anomalías del ECG aportan información sobre la etiología (como en el caso de un SCA), otros ayudan a buscar un factor desencadenante (arritmias como la FA). La ICC es poco probable en pacientes con un ECG normal.

Ecocardiograma

La ecocardiografía es la técnica más útil y con mayor disponibilidad para establecer el diagnóstico de sospecha de ICC. Esta técnica proporciona información inmediata acerca del volumen de las cámaras cardíacas, la función sistólica y diastólica ventricular izquierda, el grosor y tamaño de la pared, la función valvular, así como calcular la presión pulmonar.

Otras pruebas complementarias

En general, la información obtenida en la evaluación clínica detallada y con las pruebas complementarias mencionadas permite establecer el diagnóstico inicial de ICC, así como establecer un plan de tratamiento en la mayoría de los pacientes. Generalmente, sólo se requieren otras pruebas en caso de que el diagnóstico sea incierto (por ejemplo, si las imágenes ecocardiográficas no son óptimas o si se sospecha una causa inusual para la ICC). Estas pruebas comprenden técnicas de imagen no invasivas como el ecocardiograma

transesofágico (en casos de mala ventana transtorácica o para valorar con mayor precisión alteraciones valvulares, por ejemplo) o la resonancia magnética cardíaca (que caracteriza adecuadamente los volúmenes de cavidades, así como el tejido miocárdico en caso de sospecha de miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis, Chagas, Fabry, etc.). Las técnicas invasivas, fundamentalmente la angiografía coronaria, se reserva para aquellos pacientes con ICC y sospecha de origen isquémico.

Hay que puntualizar que estas recomendaciones aplican mejor a los pacientes con ICC y FEVI reducida. Sin embargo, el diagnóstico de los pacientes con ICC y FEVI preservada sigue siendo un reto, dado que por definición la FEVI en estos pacientes es normal y los síntomas suelen ser inespecíficos. Para ello, el diagnóstico de la ICC con FEVI preservada requiere de las siguientes condiciones⁶³:

- Síntomas y/o signos de ICC.
- FEVI conservada ($\geq 50\%$).
- Elevación de las concentraciones de PN (BNP > 35 pg/ml; NTproBNP > 125 pg/ml).
- Datos objetivos de otras alteraciones cardíacas funcionales o estructurales subyacentes. Las más importantes comprenden un índice del volumen auricular izquierdo > 34 ml/m², un índice de masa ventricular izquierdo ≥ 115 g/m² (varones) ó ≥ 95 g/m² (mujeres), un cociente E/e ≥ 13 y una velocidad tisular diastólica temprana (e') media de la pared septal y lateral < 9 cm/s.
- En caso de incertidumbre, podría ser necesario una prueba de estrés o determinar de manera invasiva un aumento de presiones de llenado para confirmar el diagnóstico (presión de enclavamiento pulmonar ≥ 15 mmHg o presión telediastólica VI ≥ 16 mmHg).

1.2.4. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento para los pacientes con ICC son mejorar la situación clínica, la capacidad funcional y la calidad de vida, así como evitar las rehospitalizaciones y, como consecuencia de todo ello, disminuir la mortalidad. El algoritmo terapéutico recomendado por las actuales guías de práctica clínica se resume en la figura 5³. Hay que destacar que este algoritmo aplica a los pacientes con ICC y FEVI reducida, puesto que la evidencia en aquellos con FEVI preservada es mucho menor.

Tratamiento farmacológico

Se ha demostrado que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) disminuyen la morbimortalidad en pacientes con ICC y FEVI reducida^{71,72}. Este tratamiento se recomienda en pacientes sintomáticos o asintomáticos y FEVI reducida, siempre que no haya contraindicaciones o intolerancia (en este último caso valorar un antagonista del receptor de angiotensina II ó ARA II), con el objetivo de una dosis máxima tolerada para conseguir una adecuada inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La inhibición del eje neurohormonal del sistema nervioso simpático con fármacos betabloqueantes ha demostrado reducir la morbimortalidad en pacientes con ICC y FEVI reducida⁷³⁻⁷⁶. Están recomendados (salvo contraindicaciones) en pacientes sintomáticos, iniciándose cuando se encuentren clínicamente estables, a dosis bajas para ir titulando hasta la dosis máxima tolerada. Además, los betabloqueantes están indicados en pacientes con historia de infarto de miocardio y disfunción sistólica del VI.

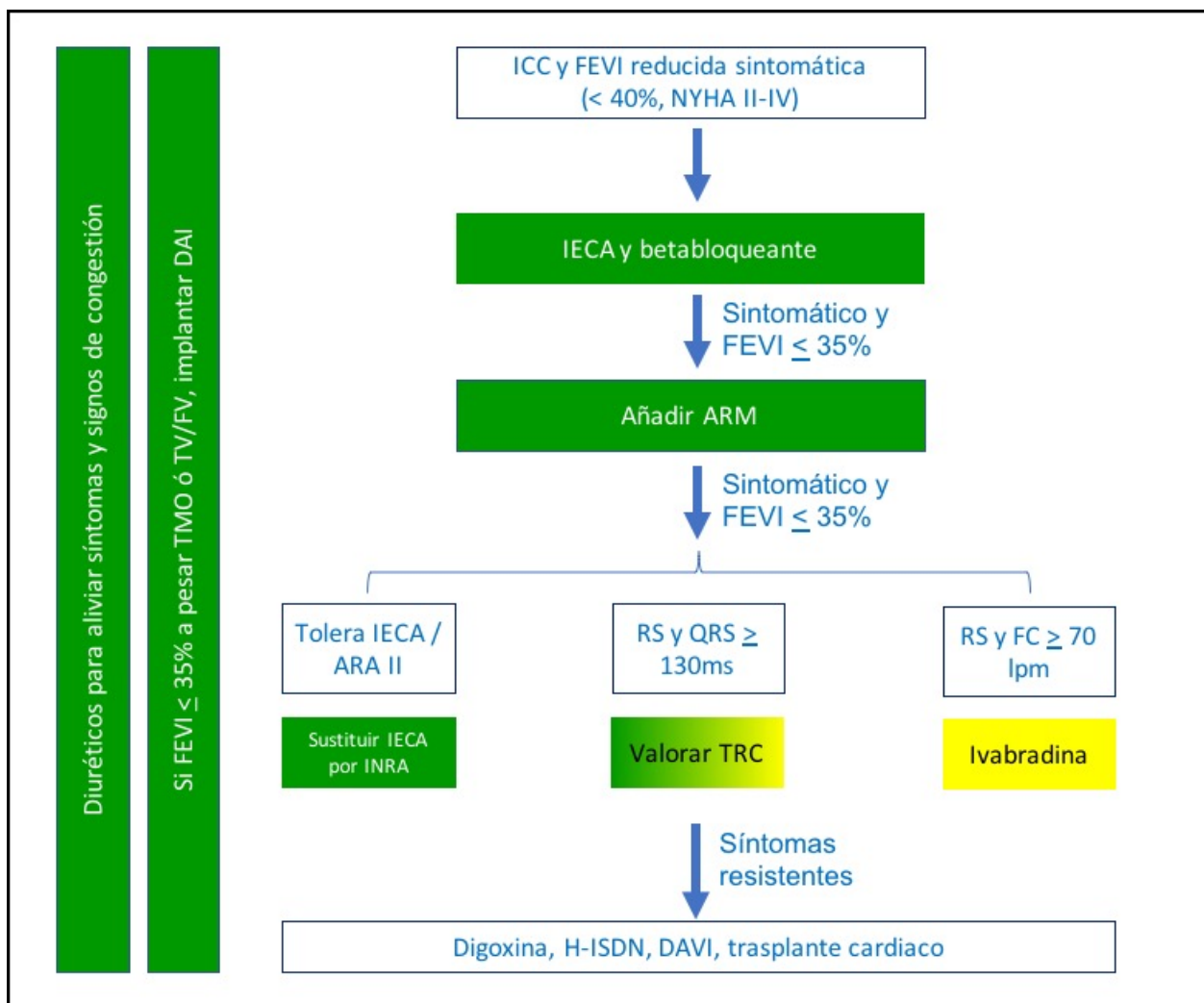


Figura 5: algoritmo terapéutico en pacientes con ICC y FEVI reducida. ARA: antagonista receptor angiotensina. ARM: antagonista receptor mineralocorticoide. DAI: desfibrilador automático implantable. DAVI: dispositivo de asistencia ventricular izquierda. FC: frecuencia cardiaca. FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo. FV: fibrilación ventricular. H-ISDN: hidralazina y dinitrato de isosorbida. ICC: insuficiencia cardiaca. IECA: inhibidor enzima conversora angiotensina. INRA: inhibidor de neprililina y receptor de angiotensina. RS: ritmo sinusal. TMO: tratamiento médico óptimo. TRC: terapia de resincronización cardiaca. TV: taquicardia ventricular. Verde: Clase I. Amarillo: Clase IIa.

Los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM), espironolactona y eplerenona, bloquean los receptores que fijan la aldosterona y, con diferente grado de afinidad, otros receptores de hormonas esteroideas. Se recomiendan en pacientes con ICC y $FEVI \leq 35\%$ sintomáticos, a pesar de tratamiento con IECA y betabloqueantes, para reducir la mortalidad y rehospitalizaciones^{77,78}. Deben tomarse precauciones en pacientes con deterioro de la función renal y/o niveles de potasio sérico elevados.

Los diuréticos están recomendados para reducir los síntomas y signos de congestión, a pesar de no haber demostrado mejoría en la mortalidad. La ivabradina, al inhibir el canal I_f en el nodo sinusal, ralentiza la frecuencia cardiaca, y ha demostrado reducir la mortalidad y rehospitalización por ICC en pacientes con $FEVI \leq 35\%$ en ritmo sinusal y frecuencia cardiaca ≥ 70 lpm⁷⁹. Se puede considerar la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida en pacientes sintomáticos que no toleran IECA ó ARA II, para reducir el riesgo de muerte, sobre todo en pacientes de raza negra. La digoxina puede considerarse en pacientes sintomáticos, en ritmo sinusal, a pesar del tratamiento con IECA / ARA II, betabloqueante y ARM, para reducir el riesgo de hospitalización por ICC.

Recientemente ha aparecido un nuevo grupo farmacológico que actúa a nivel de sistema renina-angiotensina-aldosterona y en el sistema de las endopeptidasas neutras (inhibidor de neprilisina). Con este último bloqueo se ralentiza la degradación de los PN, aumentando la diuresis, natriuresis y la relajación miocárdica. La primera molécula comercializada, sacubitrilo-valsartán, en comparación con enalapril, reduce la mortalidad y rehospitalizaciones en pacientes con ICC y $FEVI \leq 40\%$ ⁸⁰.

Dispositivos cardiacos

Dado que gran parte de las muertes de pacientes con ICC ocurren de modo súbito e inesperado, se han realizado estudios que han demostrado que el implante de un desfibrilador automático implantable (DAI) disminuye la mortalidad. Este tratamiento está indicado en aquellos pacientes tras una parada cardíaca secundaria a una arritmia ventricular y en aquellos en prevención primaria con ICC sintomática (NYHA II-III a pesar de tratamiento médico óptimo al menos 3 meses), FEVI \leq 35% y expectativa de vida > 1 año (exceptuando los primeros 40 días en pacientes tras un infarto de miocardio)⁶³.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) mejora la función cardíaca, la sintomatología de los pacientes y reduce su morbimortalidad. Actualmente, la indicación más establecida es en aquellos pacientes con ICC, FEVI \leq 35%, ritmo sinusal, QRS \geq 130ms y morfología de bloqueo completo de rama izquierda, que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento médico óptimo^{81,82}.

Otros tratamientos

La mayoría de los pacientes con ICC presentan comorbilidades que empeoran el pronóstico de la enfermedad cardiovascular. Es importante un enfoque global y tratar concomitantemente este tipo de patologías asociadas. Recientemente, se ha demostrado que la administración intravenosa de carboximaltosa férrica a los pacientes sintomáticos con ICC y FEVI reducida que presentan déficit de hierro (ferritina sérica < 100 μ g/L ó de 100-299 mg/L con saturación de transferrina $< 20\%$) alivia los síntomas de ICC y mejora la capacidad de ejercicio y la calidad de vida⁸³.

Para organizar los cuidados del paciente con ICC es necesario un abordaje multidisciplinar y contar con unidades específicas con personal de enfermería entrenado para reducir la necesidad de ingresos hospitalarios y visitas a los servicios de urgencias. Además, la rehabilitación cardíaca en pacientes estables con ICC ha demostrado disminuir la morbimortalidad. Por último, los pacientes con ICC avanzada, a pesar de los tratamientos citados previamente, puede ser necesario el trasplante cardíaco o el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda⁶³.

Insuficiencia cardíaca con FEVI preservada

Como se ha comentado previamente, el tratamiento de la ICC con FEVI preservada es un reto en la actualidad. En estos pacientes se recomienda detectar las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares que, si están presentes, se debe tratar siempre que haya tratamientos seguros y efectivos para mejorar los síntomas, el bienestar y el pronóstico. Los diuréticos se deben prescribir en pacientes congestivos para aliviar los síntomas. Los estudios con IECA, ARA II, betabloqueantes y ARM no han demostrado una disminución de la mortalidad, por lo que están indicados en caso de tratamiento de enfermedades concomitantes como la HTA o la cardiopatía isquémica.

1.3 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

El TEP es una causa importante de mortalidad, morbilidad y hospitalización en nuestro medio^{3,5}. Se considera que el TEP es consecuencia de la interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente, normalmente permanentes (por ejemplo, historia de enfermedad oncológica) y otros relacionados con el entorno, generalmente temporales (traumatismo o cirugía reciente que requiera inmovilización prolongada, embarazo, etc.)^{12,13,84,85}. Por ello, es imprescindible una correcta valoración e identificación de estos factores en todo paciente con sospecha de TEP para realizar un diagnóstico precoz e iniciar el tratamiento lo antes posible.

En la estratificación y el manejo de los pacientes con TEP la evaluación de variables clínicas y biológicas que aporten información pronóstica ayuda a guiar las decisiones terapéuticas^{7,86}. Así, decidir si ingresar a los pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos para aplicar terapias trombolíticas o determinar la idoneidad de un alta hospitalaria precoz pueden predecirse desde el propio servicio de urgencias⁸⁷⁻⁸⁹.

La clasificación clínica de la gravedad de un episodio agudo de TEP se basa en el riesgo estimado de muerte precoz relacionada con el TEP definido por la mortalidad intrahospitalaria o a los 30 días. Esta estratificación, que tiene importantes implicaciones para las estrategias tanto diagnósticas como terapéuticas, se basa en el estado clínico del paciente en el momento de la presentación, y se sospecha o se confirma la existencia de TEP de alto riesgo en presencia de shock o hipotensión arterial persistente (definido como presión arterial sistólica <90 mmHg o una caída de presión sistólica ≥ 40 mmHg durante

más de 15 minutos, si no la causan una arritmia de nueva instauración, hipovolemia o sepsis) y de TEP no de alto riesgo en su ausencia³.

La disfunción aguda del VD es un determinante crítico del pronóstico en pacientes con TEP. En consecuencia, los signos y síntomas de ICC aguda del VD, como la hipotensión arterial persistente y shock cardiogénico, indican alto riesgo de muerte precoz. Junto a ello, el síncope y la taquicardia, así como parámetros clínicos disponibles habitualmente relacionados con afecciones preexistentes y comorbilidad, se asocian a un pronóstico desfavorable. Además de la valoración del VD, los biomarcadores cardiacos tales como PN o enzimas cardiacas, ayudan a la valoración pronóstica de los pacientes con TEP³.

Diversas reglas de predicción basadas en parámetros clínicos se han mostrado de utilidad en la valoración pronóstica de pacientes con TEP. Dentro de la estratificación pronóstica, las escalas clínicas *Pulmonary Embolism Severity Index* (PESI) y PESI simplificada (PESIs) han sido validadas para la identificación de pacientes de bajo riesgo (tabla 5)^{31,89-93}. Entre las variables clínicas a considerar se incluyen la historia previa de cáncer o EPOC, edad > 80 años, parámetros al ingreso que indiquen inestabilidad hemodinámica o el antecedente de ICC.

La escala PESI mejora a la de Geneva en la identificación pronóstica de pacientes con resultado adverso a 30 días. Además, la principal solidez de esta escala radica en la identificación fiable de pacientes de bajo riesgo de muerte a los 30 días (PESI de clases I y II). De hecho, algunos trabajos recomiendan el tratamiento domiciliario del TEP en casos de PESI bajo⁹⁴. Debido a la complejidad de la escala PESI original, que incluye 11 variables ponderadas de diferente manera, se ha desarrollado y validado una versión simplificada, conocida como PESIs. En pacientes con TEP, un valor en la escala PESIs = 0

fue al menos igual de preciso que los parámetros de imagen y los biomarcadores de laboratorio propuestos por las guías de práctica clínica para la identificación de pacientes de bajo riesgo⁹⁵⁻⁹⁷.

Tabla 5. Escala PESI original y simplificada (PESIs)^{89,92}.

<i>PÁRAMETRO</i>	<i>PESI</i>	<i>PESIs</i>
<i>Edad</i>	Edad en años	1 punto (si > 80 años)
<i>Sexo masculino</i>	+ 10 puntos	-
<i>Cáncer</i>	+ 30 puntos	1 punto
<i>ICC crónica</i>	+ 10 puntos	1 punto
<i>EPOC</i>	+ 10 puntos	1 punto
<i>FC ≥ 110 lpm</i>	+ 20 puntos	1 punto
<i>TAS < 100 mmHg</i>	+ 30 puntos	1 punto
<i>FR > 30 rpm</i>	+ 20 puntos	-
<i>Tª < 36 °C</i>	+ 20 puntos	-
<i>Estado mental alterado</i>	+ 60 puntos	-
<i>Sat oxihemoglobina < 90%</i>	+ 20 puntos	1 punto
<i>ESTRATOS DE RIESGO**</i>		
<u>Clase I:</u> < 65 puntos: riesgo muy bajo (0-1,6%) <u>Clase II:</u> 66-85 puntos: riesgo bajo (1,7-3,5%) <u>Clase III:</u> 86-105 puntos: riesgo moderado (3,2-7,1%) <u>Clase IV:</u> 106-125 puntos: riesgo alto (4,0-11,4%) <u>Clase V:</u> > 125 puntos: riesgo muy alto (10,0-24,5%)		
0 puntos: riesgo del 1,0% (IC 95%: 0,0-2,1%) ≥ 1 punto: riesgo del 10,9% (IC 95%: 8,5-13,2%)		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FC: frecuencia cardíaca. FR: frecuencia respiratoria. IC: intervalo de confianza. ICC: insuficiencia cardíaca. Sat: saturación. Tª: temperatura. TAS: tensión arterial sistólica. *EPOC ó ICC: 1 punto. **Riesgo de muerte a 30 días.

Es bien conocido que la ICC se asocia a un estado de hipercoagulabilidad. La fisiopatología de la trombogénesis en pacientes con ICC puede ser explicada en el contexto de la “triada de Virchow”: a la existencia de un flujo anómalo debido a un bajo gasto cardiaco, la dilatación de las cámaras cardíacas y la pobre contractilidad en los pacientes con ICC se suma las alteraciones de la hemostasia y de la función plaquetaria, junto a la ya consabida disfunción endotelial⁹⁸.

A pesar de que la ICC se asocia a un estado protrombótico, y que los pacientes hospitalizados por un episodio de descompensación de su ICC presentan un mayor riesgo de ETEV, resulta llamativo que el peso de esta variable en las escalas de estratificación previamente citadas sea proporcionalmente menor en comparación con el resto de variables^{26,98,100}. Por otro lado, se ha explicado anteriormente con detenimiento cómo dentro de la definición de ICC se engloban entidades fisiopatológicamente diferenciadas, como son la ICC con FEVI reducida y la ICC con FEVI preservada. Este hecho adquiere una gran relevancia en otras patologías, como el SCA: así, el manejo y pronóstico es completamente diferente en los pacientes con un SCA con elevación del segmento ST, en comparación con aquellos sin elevación del segmento ST^{101,102}. Interesantemente, ninguna de las escalas pronósticas de TEP hacen referencia a la diferencia pronóstica de los pacientes con ICC según que presenten FEVI reducida o preservada.

Este trabajo evalúa la relevancia del antecedente de ICC en pacientes ingresados por un episodio de TEP, así como las diferencias en el pronóstico intrahospitalario y a largo plazo entre la ICC con FEVI reducida y preservada.

2. *HIPÓTESIS*

2. HIPÓTESIS OPERATIVA

Los pacientes que ingresan por un episodio de tromboembolismo pulmonar con el antecedente de insuficiencia cardiaca presentan un peor pronóstico hospitalario que aquellos sin historia de insuficiencia cardiaca.

3. *OBJETIVOS*

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo primario de este trabajo ha sido analizar el pronóstico intrahospitalario de los pacientes que ingresan por un tromboembolismo pulmonar y presentan antecedentes de insuficiencia cardiaca.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- a. Analizar el pronóstico intrahospitalario de los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca que ingresan por un tromboembolismo pulmonar en función del tipo de insuficiencia cardiaca: con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida frente a aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada.
- b. Evaluar las variables que se asocian a un peor pronóstico hospitalario en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca que ingresan por un tromboembolismo pulmonar.
- c. Valorar las variables que contribuyen al desarrollo de fibrilación auricular en los pacientes que ingresan por un tromboembolismo pulmonar.
- d. Analizar el pronóstico a largo plazo de los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca que ingresan por un tromboembolismo pulmonar.
- e. Determinar las variables que se asocian a un peor pronóstico a largo plazo en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca que ingresan por un tromboembolismo pulmonar.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional longitudinal, donde se analiza una cohorte histórica de pacientes ingresados por un episodio de TEP, a los cuales se les realiza un seguimiento prospectivo.

4.2 POBLACIÓN Y ÁMBITO DEL ESTUDIO

Se incluyeron en la cohorte los pacientes mayores de 18 años ingresados de forma consecutiva en la planta de hospitalización del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid), entre enero de 2012 y diciembre de 2014 con el diagnóstico de TEP, cuya definición se basó en los criterios de las guías de práctica clínica y detallada previamente³. Los pacientes con el diagnóstico de ETEV que no cumplieron criterios de TEP, o a los que no se les realizó ecocardiograma durante su estancia hospitalaria fueron excluidos.

La selección de los sujetos fue iniciada por el investigador principal de este estudio mediante un análisis exhaustivo de forma retrospectiva de las historias clínicas. El seguimiento de los sujetos se llevó a cabo de forma prospectiva. Los pacientes incluidos fueron aquellos que cumplían todos y cada uno de los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión.

4.3 RECOGIDA DE DATOS Y SEGUIMIENTO

Se revisaron de manera rigurosa las características epidemiológicas basales de los pacientes, así como los parámetros clínicos al ingreso, los datos de laboratorio, variables ecocardiográficas, el tratamiento previo y el hospitalario. Se registraron los eventos adversos que presentaron los pacientes durante su ingreso hospitalario. El contacto con los pacientes se mantuvo a través de las consultas externas del hospital, el análisis de los episodios médicos registrados en el sistema informático de la Comunidad de Madrid y el contacto telefónico en casos seleccionados. Se recogieron de forma específica las pérdidas en el seguimiento de los pacientes y el motivo que las justificaba. Los periodos de seguimiento considerados fueron los obtenidos en cada paciente hasta perder contacto con él o la realización del último seguimiento, en diciembre de 2017.

4.4 TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

El manejo de los pacientes (incluido el tratamiento antitrombótico) fue aquel decidido por el facultativo responsable de la planta de hospitalización y correspondía en todo momento a la práctica clínica habitual. Este estudio no supuso la realización de ninguna prueba diagnóstica adicional ni obligó a un seguimiento específico de los pacientes.

4.5 VARIABLES PRINCIPALES DEL ESTUDIO

- Variable principal: muerte hospitalaria por cualquier causa.
- Variables secundarias durante la hospitalización: muerte cardiovascular, muerte no cardiovascular, parada cardio-respiratoria recuperada, shock (de cualquier origen), ictus, hemorragia intracraneal, hemorragia mayor, descompensación por ICC, desarrollo de FA o hipertensión pulmonar.
- Variables secundarias durante el seguimiento: muerte por cualquier causa, muerte cardiovascular, hospitalización por ETEV, hospitalización por ICC, sangrado mayor e ictus.

4.6 DEFINICIONES RELEVANTES DURANTE EL ESTUDIO

- Muerte: objetivada en la historia clínica o referida telefónicamente por algún familiar. Se recogió la fecha y se codificó como muerte en dos subgrupos: muerte de causa cardiovascular o muerte por otras causas.
- Parada cardio-respiratoria: interrupción brusca e inesperada y potencialmente reversible de la actividad mecánica del corazón y de la respiración espontánea.
- Shock: conjunto de signos, síntomas, alteraciones analíticas y hemodinámicas debido a la hipotensión e hipoperfusión de múltiples órganos.
- Ictus: déficit neurológico focal de inicio brusco, diagnosticado por un neurólogo, cuyos síntomas se prolongan más de 24 horas. Se consideró ictus hemorrágico si fue causado por un sangrado intracraneal mediante prueba de imagen.

- Sangrado mayor: aquel que requiere o prolonga la hospitalización, causa un descenso en el nivel de hemoglobina de $> 2\text{g/dL}$ y/o requiere transfusión de concentrados de hematíes.
- Insuficiencia cardíaca: los criterios diagnósticos se basaron en las actuales recomendaciones de las guías de práctica clínica y mencionados previamente⁶³. Se definió la insuficiencia cardíaca con FEVI reducida como aquella que presentaba valores $< 50\%$, siendo considerados el resto ICC con FEVI preservada.
- Tromboembolismo pulmonar “NO provocado”: aquel que ocurre en ausencia de cáncer activo, inmovilización > 3 días, viaje en avión reciente, cirugía reciente, fractura de una extremidad, embarazo, periodo periparto, anticoncepción o terapia hormonal sustitutiva.
- Fibrilación auricular: documentada mediante un ECG o Holter-ECG durante el ingreso hospitalario.
- Hipertensión pulmonar: elevación patológica de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), definida como $\geq 40\text{mmHg}$ y documentada mediante ecocardiograma transtorácico.
- FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada mediante ecocardiograma transtorácico, a través del método de Simpson o, en su defecto, mediante modo M (Teichholz)¹⁰³.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida de los datos de los pacientes se configuró y completó una plantilla Microsoft Access 2007 que posteriormente fue transferida a una base de datos disociada para preservar el anonimato de los pacientes en Microsoft Excel 2010. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa informático SPSS Statistics versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois). En la valoración de los resultados se han incluido los datos de todos los pacientes de la cohorte.

Se comprobó la distribución normal de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media \pm desviación estándar (DS) si cumplían la condición de normalidad o mediante la mediana y el rango intercuartílico (RI) si no cumplían dicha condición. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. La asociación entre variables categóricas se comprobó mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher cuando al menos el 25% de los valores presentaron una frecuencia esperada menor de 5. El “t-test” de Student se utilizó para comparar variables cuantitativas con dicotómicas. Se consideraron como significativas diferencias encontradas con una probabilidad de error menor o igual a un 5% ($p \leq 0,05$).

El análisis multivariante durante la fase hospitalaria se realizó mediante el test de regresión logística para calcular la *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95% del objetivo principal del estudio (mortalidad intrahospitalaria), tomando el valor de $p \leq 0,05$ como umbral para incluir la covariable en el modelo. Teniendo en cuenta los resultados del análisis univariante y la literatura existente, se consideraron las siguientes variables en los modelos: edad, HTA, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, EPOC,

FA previa, cardiopatía isquémica, cáncer e ICC.

Finalmente, las curvas de supervivencia a largo plazo en los distintos grupos se obtuvieron con el método de Kaplan-Meier y las comparaciones se realizaron con el log-rank test. La regresión de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para analizar y seleccionar las variables asociadas de manera independiente con la mortalidad a largo plazo, incluyéndose las mismas variables que en el modelo de regresión logística durante el ingreso hospitalario. En todas las variables se censuraron los casos tras el primer evento. Se calcularon las razones de riesgo (HR) y los IC al 95%.

4.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se ha llevado a cabo según las Directrices establecidas en las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95). La investigación se ha realizado siguiendo las recomendaciones éticas internacionales para la investigación en humanos y ensayos clínicos contenidos en la última revisión de la Declaración de Helsinki¹⁰⁴, así como las establecidas en las Normas de Buena Práctica Clínica y en la legislación vigente.

La propuesta del estudio nace de un investigador y supone la base de un estudio académico (Tesis Doctoral). No ha recibido financiación externa. Ninguno de los investigadores participantes en este proyecto ha sido remunerado por su participación en el mismo.

Para la custodia de los datos se ha procedido según las leyes internacionales de Buena Práctica en investigación clínica. El archivo de la documentación ha seguido lo establecido en nuestra regulación en la Orden SCO/256/2007. Con el fin de proteger el

anonimato y de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado. 1999; 298:43088-99), la base de datos ha sido disociada. Los pacientes se identifican por un código alfanumérico a efectos del análisis de los datos.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Entre enero de 2012 y diciembre de 2014 se incluyeron un total de 442 pacientes ingresados con el diagnóstico de TEP. Las características basales se detallan en la tabla 6. De los 442 incluidos, 88 presentaron historia de ICC. Estos pacientes resultaron ser más mayores ($79,9 \pm 11,4$ vs. $65,5 \pm 16,6$, $p < 0,001$), con mayor prevalencia de HTA (75,0% vs. 44,9%, $p < 0,001$), diabetes mellitus (31,8% vs. 15,8%, $p < 0,001$), enfermedad renal crónica (25,0% vs. 5,9%, $p < 0,001$), cardiopatía isquémica (30,7% vs. 5,6%, $p < 0,001$), FA (29,5% vs. 3,9%, $p < 0,001$), EPOC (20,5% vs. 8,8%, $p = 0,002$), y con menor FEVI previa ($56,3 \pm 14,9\%$ vs. $62,2 \pm 4,3\%$, $p < 0,001$). Sin embargo, en los pacientes con TEP sin historia de ICC el antecedente de cáncer fue más frecuente (39,0% vs. 25,0%, $p = 0,02$). Respecto al tratamiento previo, los pacientes que presentaron ICC previa al episodio de TEP recibían con mayor frecuencia antiagregantes, anticoagulantes, betabloqueantes, antagonistas del calcio, IECA / ARA II y diuréticos ($p < 0,001$). En cuanto al porcentaje de TEP “no provocados”, no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

Tabla 6. Análisis univariado de las características basales de los pacientes con tromboembolismo pulmonar, en función del antecedente de insuficiencia cardiaca.

	ICC (n = 88)	SIN ICC (n = 354)	<i>P</i>
<i>Edad (años ± DE)</i>	79,9 ± 11,4	65,5 ± 16,6	< 0,001
<i>Sexo femenino, n (%)</i>	54 (62,8)	193 (54,5)	0,09
<u>Historia previa, n (%)</u>			
Hipertensión arterial	66 (75,0)	159 (44,9)	< 0,001
Dislipemia	38 (43,2)	121 (34,2)	0,15
Fumador activo	19 (21,6)	68 (19,2)	0,69
Diabetes mellitus	28 (31,8)	56 (15,8)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	22 (25,0)	21 (5,9)	< 0,001
Ictus	9 (10,2)	25 (7,1)	0,21
EPOC	18 (20,5)	31 (8,8)	0,002
Cáncer	22 (25,0)	138 (39,0)	0,02
Cardiopatía isquémica	27 (30,7)	20 (5,6)	< 0,001
Fibrilación auricular	26 (29,5)	14 (3,9)	< 0,001
FEVI previa, % (<i>media ± DE</i>)	56,3 ± 14,9	62,2 ± 4,3	< 0,001
Valvulopatía	17 (19,3)	38 (10,7)	0,12
TVP / TEP	19 (21,6)	56 (15,8)	0,36
Trombofilia	0 (0)	1 (0,2)	N/A
<u>Tipo de TEP, n (%)</u>			
“No provocado”*	42 (47,7)	192 (54,2)	0,18

Tabla 6 (continuación). Análisis univariado de las características basales de los pacientes con tromboembolismo pulmonar, en función del antecedente de insuficiencia cardiaca.

	ICC (n = 88)	SIN ICC (n = 354)	<i>P</i>
<u>Tratamiento previo, n (%)</u>			
Antiagregación	47 (53,4)	59 (16,6)	< 0,001
Anticoagulación	21 (23,9)	18 (5,1)	< 0,001
Betabloqueantes	24 (27,3)	19 (5,4)	< 0,001
Calcio-antagonistas	23 (26,1)	29 (8,2)	< 0,001
IECA/ARA II	44 (50,0)	102 (28,8)	< 0,001
Diuréticos	56 (63,6)	67 (18,9)	< 0,001

ARA: antagonistas receptor angiotensina. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICC: insuficiencia cardiaca. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. *Según definición en metodología.

5.2. MANEJO HOSPITALARIO

Aunque la hipoxemia fue más frecuente en los pacientes con historia de ICC (63,6% vs. 38,4%, $p < 0,001$), no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de los parámetros hemodinámicos (tabla 7). En cuanto a los datos de laboratorio, los pacientes con historia de ICC presentaron niveles más elevados de BNP ($563,0 \pm 104,1$ pg/ml vs. $165,9 \pm 89,7$ pg/ml, $p < 0,001$) y de creatinina ($1,3 \pm 0,9$ mg/dl vs. $1,1 \pm 0,8$ mg/dl, $p = 0,03$), sin diferencias en las cifras de Dímero-D, glucosa o troponina I o fórmula leucocitaria.

Tabla 7. Análisis univariado de las variables clínicas y terapéuticas durante el ingreso de los pacientes con tromboembolismo pulmonar, en función del antecedente de insuficiencia cardiaca.

	ICC (n = 88)	SIN ICC (n = 354)	<i>P</i>
<u>Parámetros clínicos al ingreso</u>			
TAS, mmHg (<i>media ± DE</i>)	114,6 ± 65,4	108,2 ± 60,9	0,37
FC, lpm (<i>media ± DE</i>)	106,2 ± 35,4	98,0 ± 44,6	0,42
Saturación O2 < 90%, n (%)	56 (63,6)	136 (38,4)	< 0,001
<u>Datos de laboratorio (<i>media ± DE</i>)</u>			
Leucocitos (1.000/mm ³)	10,7 ± 4,4	12,8 ± 2,0	0,27
Plaquetas (1.000/mm ³)	208,2 ± 77,3	231,4 ± 107,9	0,24
Hematocrito (%)	39,9 ± 10,9	39,1 ± 6,2	0,38
Glucosa (mg/dl)	148,9 ± 59,4	139,6 ± 62,6	0,50
Creatinina (mg/dl)	1,3 ± 0,9	1,1 ± 0,8	0,03
Dímero-D (μg/ml)	8,9 ± 6,8	7,3 ± 5,1	0,19
BNP (pg/ml)	563,0 ± 104,1	165,9 ± 89,7	< 0,001
Troponina I (ng/ml)	3,7 ± 2,9	3,5 ± 3,0	0,45
Proteína C reactiva (mg/dl)	61,9 ± 11,9	61,7 ± 9,8	0,31
<u>Hallazgos ecocardiográficos</u>			
FEVI (% ± DE)	54,3 ± 11,8	65,6 ± 6,2	< 0,001
Disfunción diastólica VI (n, %)	70 (79,5)	76 (21,5)	< 0,001
PSAP (mmHg ± DE)	44,6 ± 14,2	46,1 ± 10,4	0,44

Tabla 7 (continuación). Análisis univariado de las variables clínicas y terapéuticas durante el ingreso de los pacientes con tromboembolismo pulmonar, en función del antecedente de insuficiencia cardiaca.

	ICC (n = 88)	SIN ICC (n = 354)	<i>P</i>
<u>Hallazgos ecocardiográficos</u>			
Dilatación VD (n, %)	27 (30,7)	105 (29,7)	0,51
<i>Leve</i>	18 (20,5)	72 (20,3)	0,88
<i>Moderada</i>	2 (2,2)	14 (4,0)	0,66
<i>Severa</i>	7 (8,0)	19 (5,4)	0,12
Disfunción VD (n, %)	23 (26,1)	89 (25,1)	0,76
<i>Leve</i>	16 (18,2)	65 (18,3)	0,90
<i>Moderada</i>	2 (2,2)	13 (3,7)	0,73
<i>Severa</i>	5 (5,7)	11 (3,1)	0,18
<u>Manejo intrahospitalario, n (%)</u>			
Heparina no fraccionada	2 (2,3)	10 (2,8)	0,78
Heparina bajo peso molecular	81 (92,0)	330 (93,2)	0,90
Anticoagulación oral exclusivamente	6 (6,8)	18 (5,1)	0,62
“ <i>Crossover</i> ” anticoagulantes	1 (1,1)	6 (1,7)	0,74
Fibrinólisis	1 (1,1)	5 (1,4)	0,57
Filtro vena cava	3 (3,4)	10 (2,8)	0,79

BNP: péptido natriurético cerebral. FC: frecuencia cardiaca. ICC: insuficiencia cardiaca. FEVI: fracción eyección ventrículo izquierdo. PSAP: presión sistólica arteria pulmonar. TAS: tensión arterial sistólica. VD: ventrículo derecho. VI: ventrículo izquierdo.

Respecto a los hallazgos ecocardiográficos, los pacientes con historia de ICC presentaron una menor FEVI (54,3 \pm 11,8% vs. 65,6 \pm 6,2%, $p < 0,001$), así como una peor función diastólica (79,5% vs. 21,5%, $p < 0,001$), en su gran mayoría definida por una disminución de la relación E/A (únicamente 2 pacientes sin ICC y 5 pacientes con ICC presentaron patrón pseudonormal o restrictivo). El análisis cualitativo del volumen y la función del VD no mostró diferencias significativas en ambos grupos. Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento antitrombótico utilizado durante el ingreso. Únicamente un paciente del grupo sin historia de ICC fue tratado con ACOD (rivaroxabán).

5.3. EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

La tabla 8 muestra el porcentaje de eventos adversos durante el ingreso hospitalario en pacientes con TEP. La incidencia de la variable principal, mortalidad intrahospitalaria de cualquier causa, fue estadísticamente mayor en el grupo con antecedentes de ICC (21,6% vs. 6,8%, $p < 0,001$). Además, esta cohorte de pacientes con ICC previa presentaron mayor frecuencia de infección intrahospitalaria (50,0% vs. 26,8%, $p < 0,001$), sangrado mayor (18,1% vs. 7,3%, $p = 0,002$), descompensación de ICC durante el ingreso (40,9% vs. 4,8%, $p < 0,001$) y FA de nueva aparición (22,7% vs. 4,5%, $p < 0,001$).

Tabla 8. Eventos adversos durante el ingreso hospitalario en pacientes con tromboembolismo pulmonar según el antecedente de insuficiencia cardiaca.

	ICC (n = 88)	SIN ICC (n = 354)	<i>P</i>
<u>Eventos adversos, n (%)</u>			
Muerte	19 (21,6)	24 (6,8)	< 0,001
PCR recuperada	1 (1,1)	2 (0,6)	0,48
Shock (cualquier origen)	6 (6,8)	9 (2,5)	0,05
Infección intrahospitalaria	44 (50,0)	95 (26,8)	< 0,001
Hemorragia intracraneal	1 (1,1)	3 (0,8)	0,80
Sangrado mayor	16 (18,1)	26 (7,3)	0,002
Ictus	1 (1,1)	3 (0,8)	0,80
ICC durante ingreso	36 (40,9)	17 (4,8)	< 0,001
FA nueva aparición	20 (22,7)	16 (4,5)	< 0,001

FA: fibrilación auricular. ICC: insuficiencia cardiaca. PCR: parada cardio-respiratoria.

Se evaluó la aportación del tipo de ICC sobre la incidencia de muerte intrahospitalaria, en comparación con los pacientes sin antecedente de ICC (figura 6). En el grupo de pacientes con ICC con FEVI reducida (N = 21) se objetivaron 10 fallecimientos (8 de causa cardiovascular, 1 secundaria a shock séptico y 1 por hemorragia), presentando diferencias estadísticamente significativas en comparación con los pacientes sin historia de ICC (47,6% vs. 6,8%, $p < 0,001$). Sin embargo, la mortalidad en los 67 pacientes con ICC con FEVI preservada (5 de causa cardiovascular, 1 secundaria a shock séptico y 3 por hemorragia), no presentó diferencias estadísticamente significativas comparada con la de los pacientes sin antecedente de ICC (13,4% vs. 6,8%, $p = 0,26$).

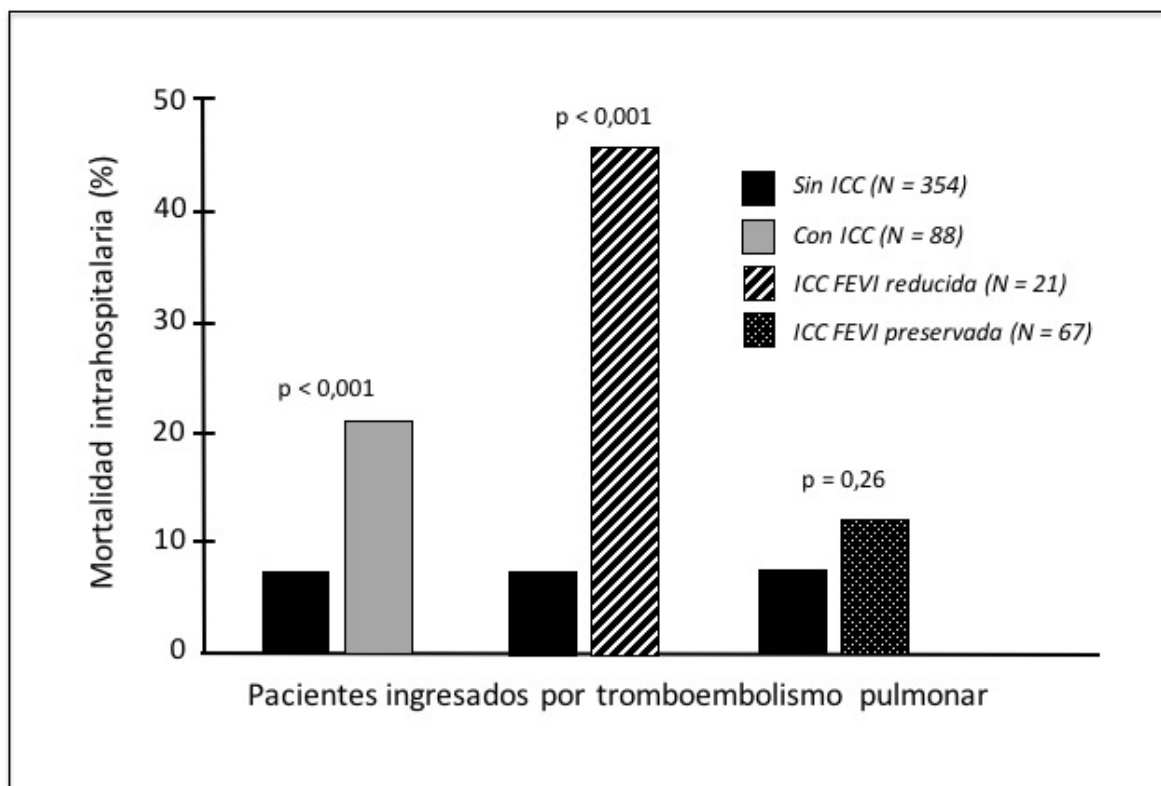


Figura 6. Mortalidad intrahospitalaria de los pacientes ingresados por tromboembolismo pulmonar, en función del tipo de insuficiencia cardiaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICC: insuficiencia cardiaca.

En el análisis multivariante se analizó la contribución a la mortalidad intrahospitalaria de las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado (figura 7). Resultaron factores de riesgo independientes el antecedente de cáncer (OR = 2,65; IC 95%: 1,32-5,33) y el de ICC (OR = 4,68; IC 95%: 1,87-11,75). De manera relevante, al analizar la contribución de cada tipo de ICC se objetivó que únicamente la ICC con FEVI reducida se mostró como factor de riesgo independiente (OR = 5,54; IC 95%: 2,12-14,51), no así la ICC con FEVI preservada (OR = 1,29; IC 95%: 0,72-4,44).

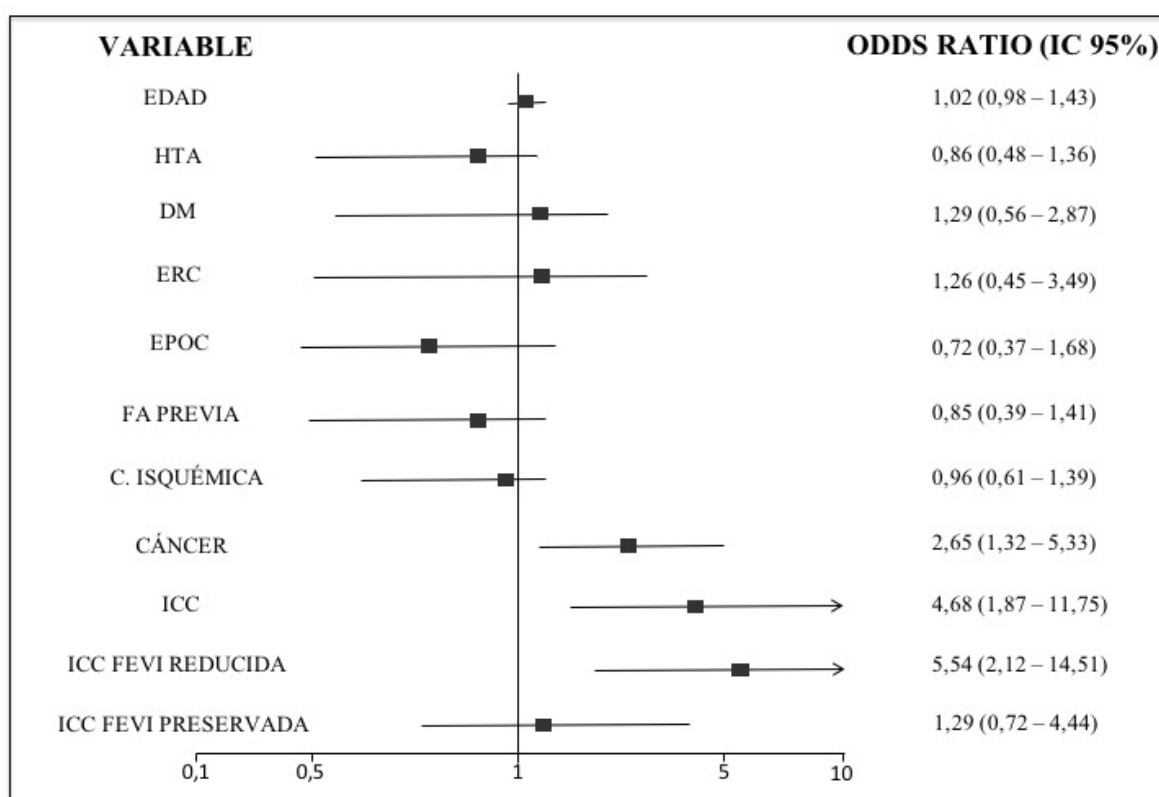


Figura 7. Análisis multivariante (método de regresión logística) para mortalidad hospitalaria por cualquier causa. C: cardiopatía. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: enfermedad renal crónica. FA: fibrilación auricular. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. ICC: insuficiencia cardiaca. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

De modo adicional, se realizó un análisis multivariante para valorar la contribución de las variables previamente mencionadas al desarrollo de FA de nueva aparición (figura 8). En la población estudiada, sólo el antecedente de ICC (tanto con FEVI reducida como preservada) se asoció de manera independiente al desarrollo de FA durante la hospitalización (OR = 2,80; IC 95%: 1,06-7,32).

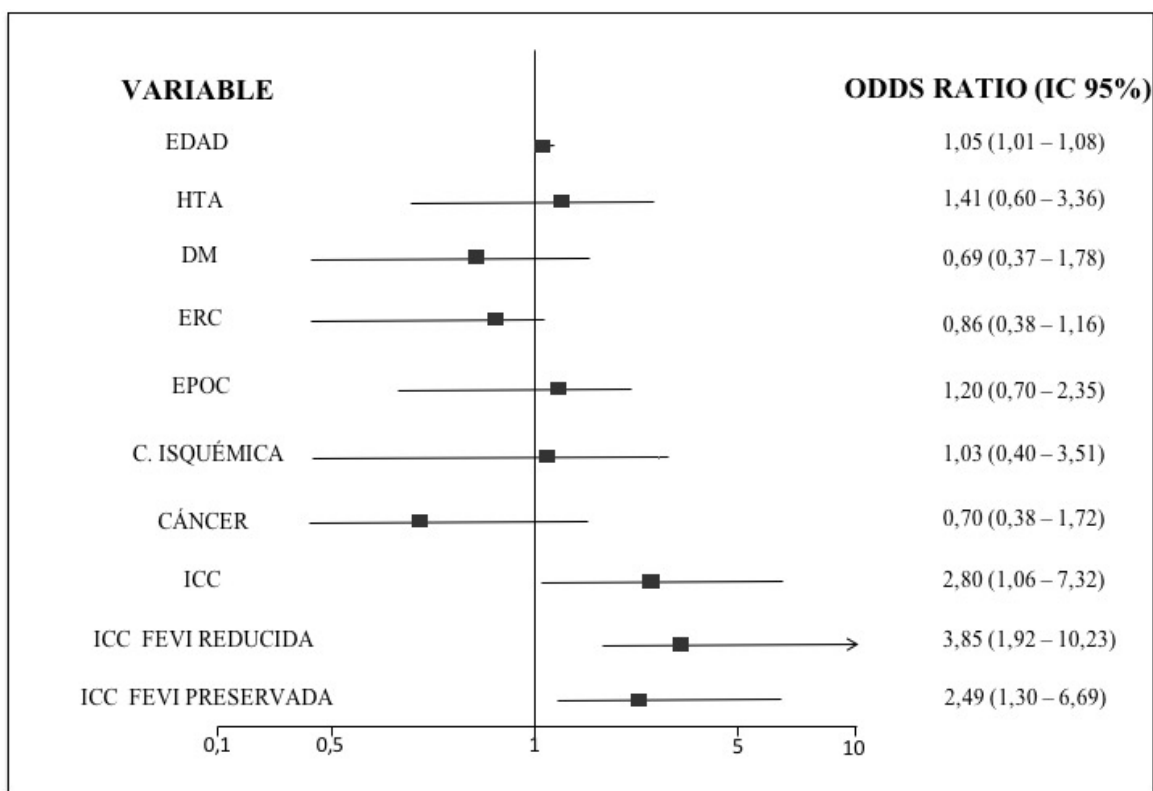


Figura 8. Análisis multivariante (método de regresión logística) para el desarrollo de fibrilación auricular de nueva aparición. C: cardiopatía. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: enfermedad renal crónica. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HTA: hipertensión arterial. ICC: insuficiencia cardiaca. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

5.4. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

Se realizó un seguimiento de los pacientes dados de alta hospitalaria con el diagnóstico de TEP durante una mediana de tiempo de 34,9 meses (RI: 12,8-42,3). Se registraron un total de 14 pérdidas durante el seguimiento: 12 en el grupo sin historia de ICC y 2 en aquellos con el antecedente de ICC (1 con FEVI reducida y otro preservada), todas ellas por imposibilidad de contactar con los pacientes. Por tanto, y dado que 43 pacientes fallecieron durante el ingreso, se recogieron datos de un total de 385 pacientes (figura 9).

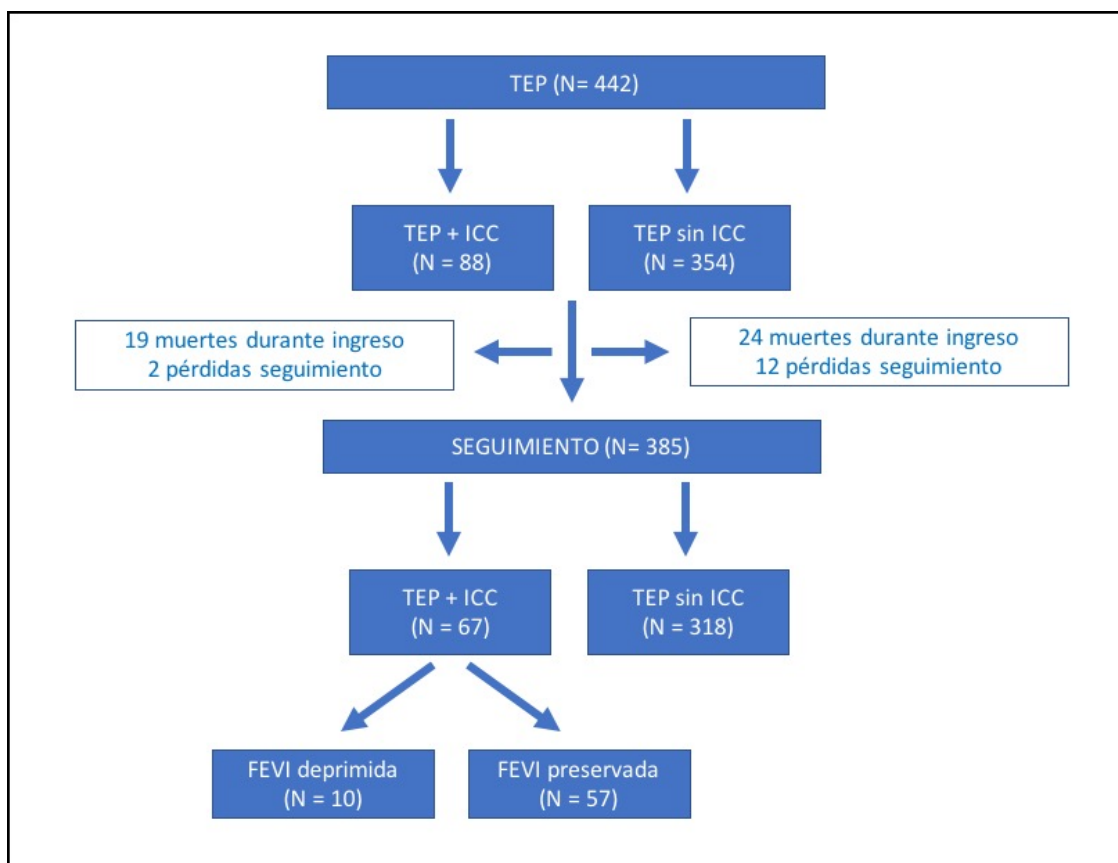


Figura 9. Diagrama de flujo del seguimiento de pacientes diagnosticados de tromboembolismo pulmonar. ICC: insuficiencia cardíaca. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. TEP: tromboembolismo pulmonar.

En la tabla 9 se detallan los eventos adversos recogidos durante el seguimiento. En total, 75 pacientes fallecieron durante el seguimiento (19,4%). Se objetivó una mayor mortalidad en el grupo con antecedentes de ICC (31,3% vs. 17,0%; $p < 0,001$). Además, esta cohorte de pacientes con ICC previa presentaron mayor frecuencia de ETEV recurrente, hospitalización por ICC, así como sangrado mayor ($p < 0,05$).

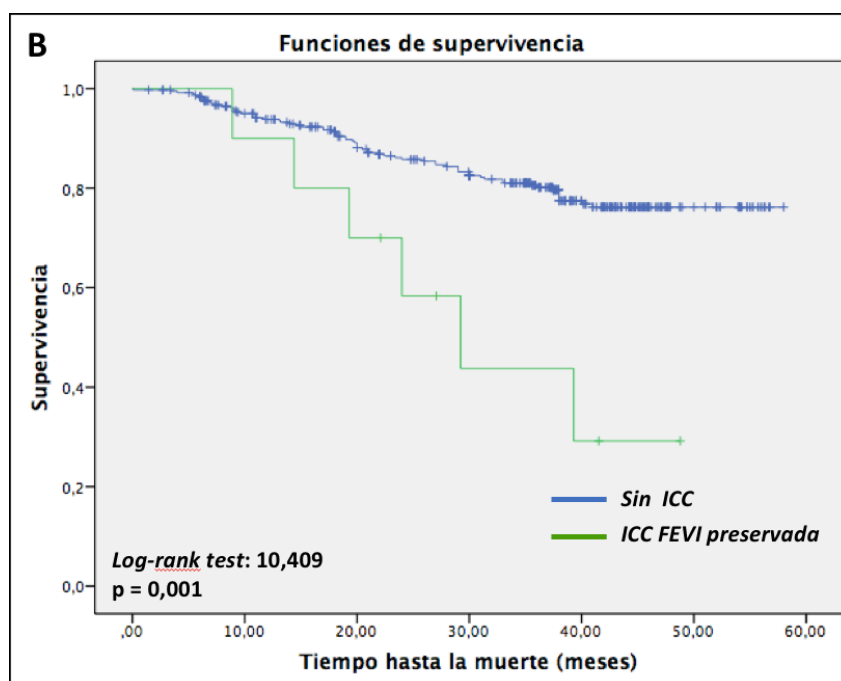
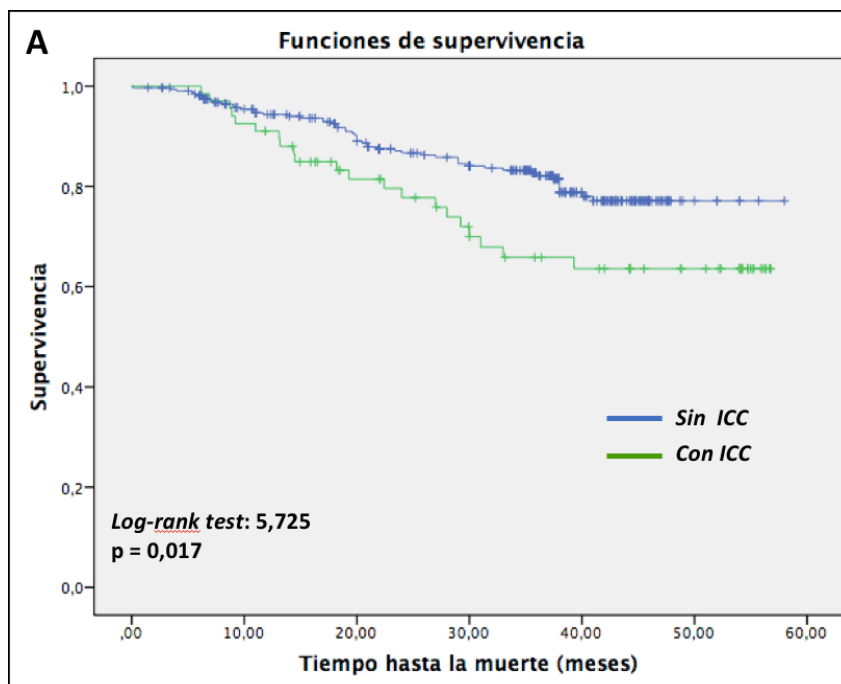
Tabla 9. Eventos adversos durante el seguimiento en pacientes con embolia de pulmón según el antecedente de insuficiencia cardiaca.

	ICC (n = 67)	SIN ICC (n = 318)	<i>P</i>
<u>Eventos adversos, n (%)</u>			
Muerte	21 (31,3)	54 (17,0)	< 0,001
Muerte cardiovascular	11 (16,4)	10 (3,1)	< 0,001
ETEV recurrente	16 (23,9)	39 (12,3)	0,02
TVP	11 (16,4)	28 (8,8)	0,08
TEP	5 (7,4)	11 (3,5)	0,22
Hospitalización por ICC	28 (41,7)	18 (5,7)	< 0,001
Sangrado mayor	17 (25,4)	36 (11,3)	0,001
Ictus	4 (5,9)	11 (3,6)	0,66

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa. ICC: insuficiencia cardiaca. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda.

Al igual que en la fase hospitalaria, se estudió la contribución del tipo de ICC sobre la incidencia de muerte durante el seguimiento ($N = 21$). Se observaron 6 fallecimientos en el grupo de pacientes con TEP e ICC con FEVI reducida (5 de causa cardiovascular y 1 en relación con patología oncológica). En el grupo de pacientes con TEP e ICC con FEVI conservada se objetivaron 15 muertes (6 de causa cardiovascular, 5 relacionadas con patología oncológica, 3 secundarias a shock séptico y 1 en relación con sangrado). La mayoría de pacientes en el grupo sin antecedente de TEP fallecieron por complicaciones secundarias a patología oncológica, únicamente 10 de ellos fallecieron por causa cardiovascular. La curva de Kaplan-Meier mostró la relación a lo largo del tiempo en la aparición del evento muerte (figura 10). En el análisis de supervivencia se puede observar como los pacientes con TEP y el antecedente de ICC presentan un peor pronóstico a largo plazo ($p = 0,017$) (figura 10A). Interesantemente, es el grupo de pacientes con ICC y FEVI disminuida quien se asocia de manera estadísticamente significativa a una mayor mortalidad a lo largo del tiempo ($p = 0,001$), y no así los pacientes con ICC y FEVI preservada ($p = 0,24$) (figura 10B y 10C).

Por último, se realizó un análisis multivariante (Cox), reflejando a las variables cáncer ($HR = 2,42$; IC 95%: 1,34-4,35) e ICC previa ($HR = 2,78$; IC 95%: 1,24-6,96) como únicos factores que se asociaron de manera independiente con la mortalidad a largo plazo, de manera similar a los hallazgos durante el ingreso hospitalario. De la misma manera, fueron los pacientes con historia de ICC con FEVI deprimida ($HR = 4,74$; IC 95%: 2,03-9,49) y no preservada ($HR = 1,18$; IC 95%: 0,73-2,13) los que se asociaron independientemente a una mayor mortalidad durante el seguimiento (figura 11).



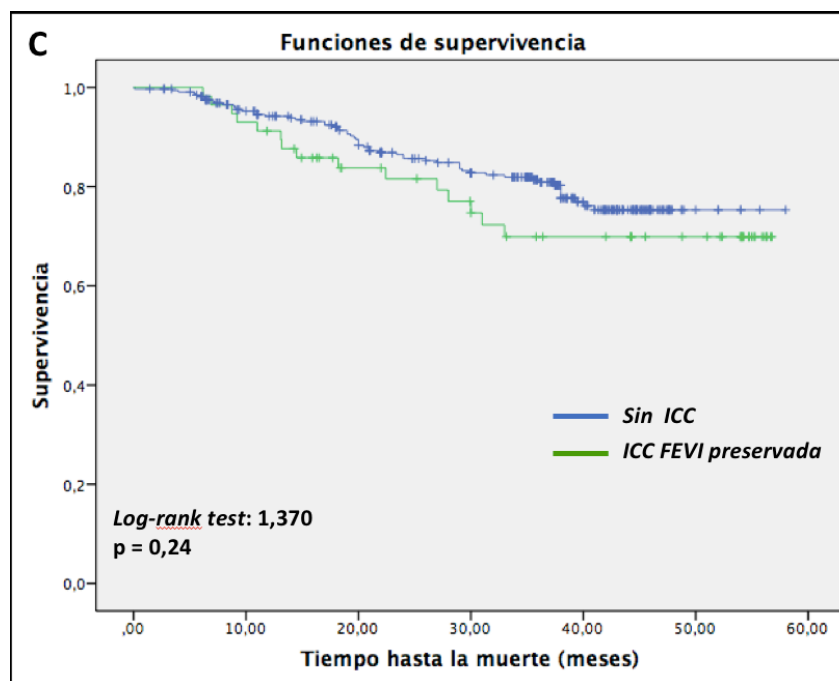


Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia. Se presenta la supervivencia libre de eventos (muerte) durante el seguimiento en relación con la presencia o ausencia de ICC en pacientes que fueron hospitalizados por un TEP (A), así como la supervivencia en función del tipo de ICC, con FEVI reducida (B) o preservada (C). La comparación de grupos se realizó con el estadístico *log-rank test*. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ICC: insuficiencia cardiaca congestiva.

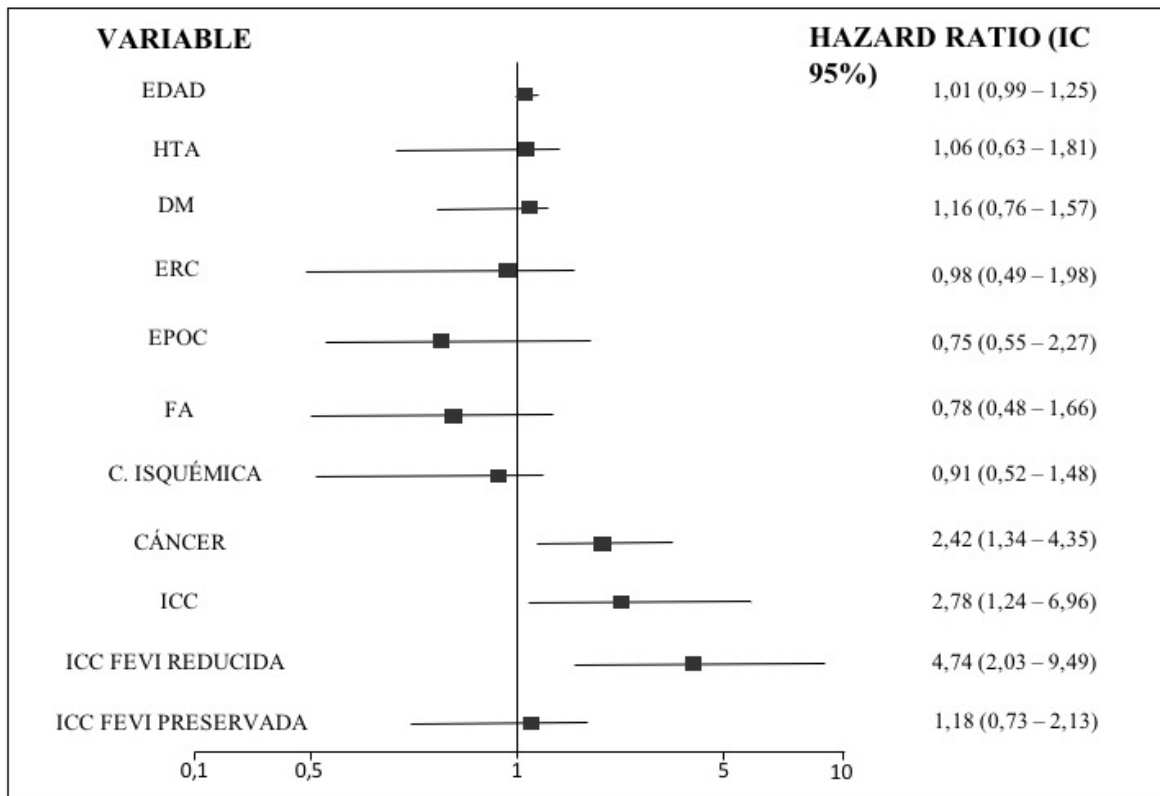


Figura 11. Análisis multivariante (Cox) para mortalidad a largo plazo por cualquier causa. C: cardiopatía. DM: diabetes mellitus. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ERC: enfermedad renal crónica. FA: fibrilación auricular. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HR: *hazard ratio*. HTA: hipertensión arterial. ICC: insuficiencia cardíaca. IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

6. *DISCUSIÓN*

6. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio refuerzan el valor pronóstico de la ICC en los pacientes que ingresan por un TEP. Así, los pacientes con antecedentes de ICC presentaron una mayor incidencia de eventos adversos durante la hospitalización. Además, el análisis multivariante confirmó a la ICC con FEVI reducida como un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria, a diferencia de los pacientes con ICC y FEVI preservada. Estos mismos hallazgos fueron consistentes en el seguimiento a largo plazo.

Estudios previos han demostrado que los pacientes hospitalizados por ICC presentan un riesgo elevado de ETEV¹⁰⁵. Así, según las series revisadas, la prevalencia de ETEV en pacientes ingresados con ICC oscila entre un 4% y un 15%¹⁰⁶⁻¹¹⁰. Las causas que llevan a este hecho son múltiples: anomalías de la pared vascular (daño y disfunción endotelial), estado de hipercoagulabilidad con una mayor activación plaquetaria y de factores de coagulación, una reducción del flujo sanguíneo que además es más turbulento, y un mayor estasis sanguíneo en ya por sí un corazón dilatado y/o con deterioro de su función contráctil⁹⁸. Debido a estos hallazgos, las guías de práctica clínica recomiendan en pacientes hospitalizados por ICC sin indicación de anticoagulación (FA, prótesis valvular mecánica, etc.) profilaxis con heparina⁴⁵. Más controvertido resulta la necesidad de tratamiento antitrombótico a largo plazo en pacientes con ICC y ritmo sinusal, sin otra razón para el uso de antiagregación o anticoagulación. Actualmente, no existe evidencia que la anticoagulación oral reduzca la morbilidad y mortalidad en estos pacientes, en comparación con placebo o aspirina^{111,112}. No obstante, algún registro nacional ha objetivado cómo los pacientes anticoagulados con ICC y FEVI reducida en ritmo sinusal presentan una disminución de eventos adversos¹¹³. Existen estudios en marcha para evaluar el papel de los

ACOD en pacientes con ICC con FEVI reducida sin otra indicación de anticoagulación¹¹⁴.

Aunque la ICC se considera un factor de riesgo de desarrollo de TEP, las escalas pronósticas atribuyen un peso menor al antecedente de ICC, al mismo nivel que el sexo masculino o la patología pulmonar previa, y por debajo de comorbilidades como el cáncer o ciertas alteraciones hemodinámicas (como, por ejemplo, el hallazgo de taquicardia sinusal o hipotensión arterial)^{89,90}. En el estudio que se presenta, sólo el antecedente de patología oncológica y la ICC resultaron factores de riesgo independientes de mortalidad hospitalaria en pacientes ingresados por TEP. Curiosamente, los pacientes con ICC con FEVI reducida y preservada son evaluados en dichas escalas en el mismo grupo de riesgo, cuando es bien conocido que, a pesar de compartir una serie de características comunes, ambos síndromes deberían considerarse como entidades diferentes⁶³. De hecho, en el caso de procesos oncológicos, no todos los tipos de cáncer tienen el mismo riesgo de desarrollar TEP ni la misma mortalidad cuando ingresan por un episodio de TEP, siendo las hemopatías malignas, el cáncer de pulmón, pancreático y cerebral los que asocian un riesgo más elevado^{13,16,115}. Los resultados de grandes estudios epidemiológicos publicados acerca del riesgo tromboembólico diferencial en la ICC (reducida vs. preservada) son limitados, ya que la mayoría de ellos no diferencian entre ambas entidades¹¹⁶. Los hallazgos de este estudio apoyan la importancia de discriminar si el antecedente de ICC lo es con FEVI reducida o preservada, puesto que el pronóstico intrahospitalario es peor en el primer caso. Más incierto es el pronóstico de aquellos pacientes con ICC y con el diagnóstico de “*mid-range EF*”, o FEVI en el rango intermedio (40-49%), una nueva entidad propuesta a partir de las últimas guías de práctica clínica que comparte características fisiopatológicas con los otros dos grupos y que no ha sido considerada en estudios previos⁶³. Aunque no se ha

valorado en el análisis de este trabajo, dado que el mismo se inició y diseñó anteriormente a la aparición de dicha definición, debe ser un grupo a considerar en futuros estudios, puesto que se estima una prevalencia entorno al 10-15% del total de pacientes con ICC¹¹⁷.

En los pacientes que ingresan por un TEP, es fundamental una correcta valoración ecocardiográfica, independientemente de sus antecedentes cardiológicos³. Se ha demostrado que el hallazgo de disfunción del VD, que sucede aproximadamente al menos en el 25% de los pacientes con un TEP, es un predictor independiente de eventos adversos, incluso en pacientes hemodinámicamente estables^{118,119}. Sin embargo, a diferencia de la FEVI, la medición de la función del VD supone una mayor complejidad, no se encuentra tan estandarizada y, como resultado, en la práctica clínica se objetiva una gran heterogeneidad¹²⁰. Los datos recogidos en este trabajo reflejan esta realidad, y la aproximación a la función del VD se ha realizado de un modo cualitativo. Además, se sabe que la función ventricular derecha es un factor predictivo importante de la supervivencia en aquellos pacientes con ICC¹²¹. Aunque no se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a los parámetros del VD, es plausible pensar que en aquellos pacientes con FEVI reducida, el deterioro agudo de la función del VD conlleve una peor tolerancia hemodinámica y predisponga a un mayor número de complicaciones^{122,123}. Aunque el ecocardiograma es una técnica que aporta gran información en los pacientes con TEP, no en todos ellos se realiza de rutina³. En este estudio sólo se han incluido los pacientes a quienes se ha realizado un ecocardiograma durante la hospitalización. No se ha recogido información, por tanto, de aquellos con un TEP que, bien no se les haya realizado ecocardiograma, bien no hayan terminado ingresando por considerarse de bajo riesgo.

Los niveles de NT-proBNP son una herramienta diagnóstica esencial en los pacientes con sospecha de ICC⁶³. Además, se conoce que cuanto mayor sea la severidad el episodio de ICC que lleva al ingreso (generalmente determinada por los niveles de NT-proBNP), mayor es el riesgo de tromboembolismo venoso y más elevada es la concentración de dímero-D¹⁰⁵. Por otro lado, en pacientes con TEP concentraciones elevadas de NT-proBNP se han asociado de manera independiente a una mayor mortalidad y otros eventos adversos, incluidas las recurrencias durante el seguimiento^{124,125}. Sin embargo, los niveles de BNP en pacientes ingresados por ICC descompensada no han demostrado una asociación con el riesgo de tromboembolismo¹²⁶. En la cohorte estudiada únicamente se analizaron los niveles de BNP (único disponible en el centro donde se incluyeron los pacientes), elevados en ambos grupos y significativamente mayores en aquellos pacientes con el antecedente de ICC. Se desconoce qué papel hubiera jugado el análisis del NT-proBNP. Aunque el BNP podría ser un parámetro que podría influir en el pronóstico de los pacientes con TEP, los modelos de regresión múltiple binaria mostraron una alta colinealidad con la variable principal del estudio (antecedente de ICC), razón por la que para evitar factores de confusión se extrajo del modelo final¹²⁷.

Con frecuencia, los pacientes que presentan un TEP desarrollan en la fase aguda episodios de FA³. Este hecho se ha relacionado con varios factores, entre los que destacan una disminución de la distensibilidad y aumento brusco de la presión en cavidades derechas, deterioro en la perfusión coronaria e isquemia miocárdica o la propia hipoxemia asociada al episodio del TEP¹²⁸. Por otro lado, es bien conocido que la ICC se asocia frecuentemente con la aparición de FA⁶³; además, algunos pacientes con descompensación de su ICC que se encuentran en ritmo sinusal pueden llegar a desarrollar episodios de FA

“silente” que podrían explicar el incremento en el riesgo de presentar ictus o tromboembolismo¹²⁹. Así, los datos de este trabajo demuestran que el antecedente de ICC se asoció de manera independiente a un mayor riesgo de presentar episodios de FA “de novo” durante el ingreso en pacientes hospitalizados por un episodio de TEP, tanto en pacientes con FEVI reducida como preservada. Esta información debe ser tomada en cuenta a la hora de determinar la duración del tratamiento anticoagulante, pues la persistencia o no de la FA tras el alta hospitalaria, así como los factores de riesgo tromboembólico de cada paciente identificarán aquellos que se beneficien del tratamiento anticoagulante durante periodos de tiempo más prolongados. De hecho, los pacientes con FA, TEP e ICC van a requerir anticoagulación indefinida en la mayoría de los casos.

A pesar de las evidencias recientes acerca de la eficacia de los ACOD en el tratamiento del TEP, su uso en los pacientes incluidos en el estudio resulta prácticamente anecdótico^{48,50,52,57}. Este hallazgo puede ser explicado por varios motivos: en primer lugar, los datos fueron recogidos durante un periodo de tiempo donde todavía la implementación de los ACOD en el tratamiento del TEP y la autorización por parte de las agencias oficiales era muy limitado. Por otro lado, la existencia de una restricción importante en el uso de ACOD debido a la cumplimentación de un visado prescriptor reduce aún más el uso de estos fármacos en la práctica clínica. Por tanto, se desconoce si una utilización mayor de ACOD habría modificado la incidencia de eventos adversos, tanto trombóticos como hemorrágicos, en pacientes hospitalizados por un episodio de TEP.

Los resultados de este trabajo muestran que el pronóstico a largo plazo de los pacientes con un TEP e historia de ICC es significativamente peor que en aquellos sin este antecedente, en particular aquellos con ICC y FEVI reducida, siendo este hallazgo consistente con los datos obtenidos durante la fase hospitalaria. De hecho, cuando se analizan las variables al ingreso que influyen en el pronóstico a largo plazo, se observa como el antecedente de neoplasia y la ICC son factores independientes de mortalidad. Estos resultados son de gran interés en el momento de la primera valoración del paciente con un TEP, puesto que aplicar correctamente las escalas de riesgo teniendo en cuenta estos hallazgos ayudará a estratificar mejor qué pacientes presentan bajo riesgo y se benefician de un manejo extrahospitalario⁹⁴.

Los pacientes que precisan hospitalización por un episodio de TEP presentan una elevada morbimortalidad a largo plazo. Así, se ha descrito que la mortalidad al año del evento índice oscila entre un 5-14%, siendo especialmente alta en pacientes con TEP “no provocado”¹³⁰. Además, se ha reportado en la literatura una elevada incidencia de recurrencia de episodios de ETEV: 11% el primer año, 19,6% a los 3 años, 29% a los 5 años y 40% a los 10 años¹³⁰⁻¹³². Esta incidencia es del orden de 2-3 veces mayor con episodios de TVP que con recurrencias de TEP. Los datos de este estudio son concordantes con lo publicado en la literatura, si bien el antecedente de ICC se asocia a una mayor incidencia de eventos tromboembólicos. Existen varios factores que influyen en la incidencia de eventos adversos durante el seguimiento de los pacientes con TEP, y que pueden haber contribuido a los resultados obtenidos: la etiología del proceso que causó el episodio, la recuperación de la función del VD, el desarrollo de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica o la duración del tratamiento anticoagulante son algunos de los

más importantes³. Es quizá este último punto donde existe una mayor posibilidad de implementar pautas de actuación que modifiquen el pronóstico, puesto que en recientes estudios con ACOD, se ha objetivado un beneficio en la reducción de eventos adversos si se prolonga su duración^{47,49,57,60}. A pesar de que el estudio presentado no fue diseñado para recoger estas variables durante el seguimiento, sí que abre la puerta a continuar la investigación epidemiológica en este grupo de pacientes con nuevas hipótesis de trabajo.

En definitiva, los pacientes con antecedentes de ICC ingresados con un TEP deben ser considerados como una población de alto riesgo, ya que presentan una elevada morbimortalidad intrahospitalaria. Dentro de este grupo, son aquellos con ICC y FEVI reducida los que presentan un peor pronóstico. Estos hallazgos deberían tenerse en cuenta a la hora de estratificar el riesgo de estos pacientes en los servicios de urgencias.

7. LIMITACIONES

7. LIMITACIONES

- En primer lugar, se trata de un estudio observacional, de una cohorte de pacientes ingresados de forma consecutiva en un único hospital de segundo nivel. No se puede descartar que los resultados obtenidos no sean extrapolables a otras cohortes hospitalarias de nuestro medio con diferente grado de complejidad.
- Por otro lado, los pacientes fueron incluidos en la cohorte durante los años 2012-2014, cuando algunos de los tratamientos con nuevas terapias anticoagulantes todavía no se encontraban indicados. Además, la limitación en la prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa en nuestro medio puede infraestimar el beneficio de estas terapias sobre el pronóstico intrahospitalario y a largo plazo de los pacientes con un TEP.
- La dificultad para cuantificar adecuadamente la función y el volumen del ventrículo derecho y que estos datos se hayan recogido retrospectivamente pueden infravalorar el valor de ambas variables sobre el pronóstico de los pacientes que ingresan con un TEP.
- Aunque se obtuvieron datos acerca de los eventos adversos durante el seguimiento, no se analizó el tratamiento recibido durante el seguimiento, ni la duración de la anticoagulación, ante la patente falta de homogeneidad y los frecuentes cambios (ordenados por los múltiples médicos responsables de los pacientes).
- A pesar de las limitaciones referidas, el tamaño muestral, la sistematización protocolizada a la hora de registrar los datos de las historias clínicas y del seguimiento de los pacientes, así como la consistencia del análisis estadístico, refuerzan el valor de los resultados obtenidos.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- Los pacientes que ingresan por un episodio de tromboembolismo pulmonar con el antecedente de insuficiencia cardiaca presentan un peor pronóstico hospitalario que aquellos sin historia de insuficiencia cardiaca.
- Los antecedentes de cáncer y de insuficiencia cardiaca se asocian de manera independiente a una mayor mortalidad hospitalaria en pacientes que ingresan por un episodio de tromboembolismo pulmonar.
- Dentro del grupo de pacientes con historia previa de insuficiencia cardiaca, la mortalidad hospitalaria es significativamente mayor en aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida que los que presentan fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada.
- En los pacientes que ingresan por un episodio de tromboembolismo pulmonar, el antecedente de insuficiencia cardiaca contribuye de manera independiente al desarrollo de fibrilación auricular.
- El pronóstico a largo plazo de los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca ingresados con un tromboembolismo pulmonar es significativamente peor que aquellos sin historia de insuficiencia cardiaca.
- Los pacientes con historia de cáncer y de insuficiencia cardiaca, especialmente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, presentan una mayor mortalidad durante el seguimiento, en consistencia con los datos obtenidos durante el ingreso hospitalario.
- Los hallazgos de este trabajo deben tenerse en cuenta para la estratificación del riesgo de los pacientes con un tromboembolismo pulmonar en los servicios de urgencias.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2018 [acceso 7 de enero de 2018]. Defunciones según la Causa de Muerte durante el año 2016 en España. Disponible en http://www.ine.es/prensa/edcm_2016.pdf.
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9064):1498-1504.
3. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-69.
4. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:370-2.
5. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007;98:756-64.
6. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 2009;102:688-93.
7. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest*. 1995;108:978-81.
8. Fanikos J, Rao A, Seger AC. Hospital cost of acute pulmonary embolism. *Am J Med*. 2013;126:127-32.
9. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107:9-16.

10. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. En Braunwald Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. Elsevier; 2015. p. 873.
11. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood*. 2014;123:1794-801.
12. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012;125:2092-99.
13. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med*. 2006;166:458-64.
14. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293:715-22.
15. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122:1712-23.
16. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res*. 2013;131:24-30.
17. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2010;103:306-11.
18. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Cañas I, Riera A, Valdés M, et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. 2009;101:478-82.

19. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ*. 2013;346:e8632.
20. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012;10:2277-86.
21. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet*. 2006;367:1075-9.
22. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation*. 2010;121:2146-50.
23. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. 2008;117:93-102.
24. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost*. 2011;106:1095-102.
25. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost*. 2010;103:56-61.
26. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*. 2011;124:1435-41.
27. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without

- peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med.* 2009;20:470-3.
28. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet.* 2007;370:1773-9.
29. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2000;48:23-33.
30. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:750-7.
31. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. Consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2013;49:534-47.
32. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA.* 1977;238:2509-11.
33. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest.* 1997;112:974-9.
34. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, et al. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2105-8.

35. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140:589-602.
36. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354:2317-27.
37. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semi Nucl Med.* 2010;40:442-54.
38. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni Je, Thrall J, McKusick KA, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med.* 1993;34:1119-26.
39. Dudzinski DM, Giri J, Rosenfield K. Interventional treatment of pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004345.
40. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 2002;90:507-11.
41. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA.* 1990;263:2753-9.
42. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost.* 2000;83:416-20.

43. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Büller H, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155:448-60.
44. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD001100.
45. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann J. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:7S-47S.
46. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110:1087-107.
47. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-522.
48. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129:764-72.
49. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.

50. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366:1287-97.
51. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:799-808.
52. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369:1406-15.
53. Van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12:320-8.
54. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med.* 2003; 139:19-25.
55. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:709-18.
56. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
57. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.

58. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1959-67.
59. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012;367:1979-87.
60. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism. *Lancet Haematol.* 2016;3:228-36.
61. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993;341:507-11.
62. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med.* 2012;125:478-84.
63. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
64. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:776-803.
65. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93:1137-46.

66. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013;15:808-17.
67. Rostagno C, Galanti G, Comeglio M, Boddi V, Olivo G, Gastone Neri Serneri G. Comparison of different methods of functional evaluation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2000;2:273-80.
68. Hunter JJ, Chien KR. Signaling Pathways for Cardiac Hypertrophy and Failure. *N Engl J Med.* 1999;341:1276-83.
69. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729-34.
70. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10:824-39.
71. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
72. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med.* 1992;327:685-91.
73. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353:2001-7.

74. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
75. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
76. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
77. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709-17.
78. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11-21.
79. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875-85.
80. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
81. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140-50.

82. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539-49.
83. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361:2436-48.
84. Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2000;160:809-15.
85. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost*. 2008;6:632-7.
86. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008;117:1711-6.
87. Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. Acute pulmonary embolism: Clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Lancet*. 1999;353:24-7.
88. Jiménez D, Aujesky D, Yusen RD. Risk stratification of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Br J Haematol*. 2010;151:415-24.
89. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041-6.

90. Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, Verschuren F, Meyer G, Obrosky DS, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2006;27:476-81.
91. Barra S, Paiva L, Providencia R, Fernandes A, Nascimento J, Marques AL. LR-PED rule: low risk pulmonary embolism decision rule – A new decision score for low risk Pulmonary Embolism. *Thromb Res*. 2012;130:327-33.
92. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al., for the RIETE investigators. Simplification of the Pulmonary Embolism Severity Index for prognosticating patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383–9.
93. Uresandi F, Jiménez D. Actualización del consenso nacional sobre el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de los pacientes con tromboembolia de pulmón. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:61-2.
94. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378:41-8.
95. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, LeGal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2115-7.
96. Sam A, Sánchez D, Gómez V, Wagner C, Kopečna D, Zamarro C, et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J*. 2011; 37:762-6.
97. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. *The SWISS*

- Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost.* 2011;106:978-84.
98. Lip GYH, Gibbs CR. Does heart failure confer a hypercoagulable state? Virchow's triad revisited. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1424-6.
99. Alikhan R, Spyropoulos AC. Epidemiology of venous thromboembolism in cardiorespiratory and infectious disease. *Am J Med.* 2008;121:935-42.
100. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in heart failure: preventable deaths during and after hospitalization. *Am J Med.* 2011;124:252-9.
101. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
102. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119-77.
103. San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, Sánchez PL, Aguadé-Bruix S, Bermejo J, et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular como herramienta para la investigación clínica. Fundamentos y metodología. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:535-51.
104. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191-4.
105. Mebazaa A, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Predicting the risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2014;130:410-8.

106. Darze ES, Latado AL, Guimaraes AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest*. 2005;128:2576-80.
107. Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J*. 2003;145:614-21.
108. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:341-6.
109. Cohen AT, Turpie AG, Leizorovicz A, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Thromboprophylaxis with dalteparin in medical patients: which patients benefit? *Vasc Med*. 2007;12:123-7.
110. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AG, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332:325-9.
111. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366:1859-69.
112. Lip GYH, Ponikowski P, Andreotti F, Anker SD, Filippatos G, Homma S, et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm. A joint

- consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:681-95.
113. Avellana P, Segovia J, Ferrero A, Vázquez R, Brugada J, Borrás X, et al. Anticoagulation therapy in patients with heart failure due to systolic dysfunction and sinus rhythm: analysis of REDINSCOR registry. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:705-12.
114. Zannad F, Greenberg B, Cleland JG, Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Mehra MR, et al. Rationale and design of a randomized, double-blind, event-driven, multicentre study comparing the efficacy and safety of oral rivaroxaban with placebo for reducing the risk of death, myocardial infarction or stroke in subjects with heart failure and significant coronary artery disease following an exacerbation of heart failure: the COMMANDER HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2015;17:735-42.
115. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013;122:1712-23.
116. Darze ES, Latado AI, Guimaraes AG, Guedes RA, Santos AB, de Moura SS, et al. Acute pulmonary embolism is an independent predictor of adverse events in severe decompensated heart failure patients. *Chest.* 2007;131:1838-43.
117. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). *Eur J Heart Fail.* 2014;16:1049-55.
118. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004;125:1539-45.
119. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med.* 2005;165:1777-81.

120. ten Wolde M, Söhne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Büller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 2004;164:1685-9.
121. Skhiri M, Hunt SA, Denault AY, Haddad F. Evidence-based management of right heart failure: a systematic review of an empiric field. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:451-71.
122. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, Barst RJ, McGoon MD, Meldrum DR, et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 2006;114:1883-91.
123. Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis.* 2005;16:13-8.
124. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:425-30.
125. Wang Y, Liu ZH, Zhang HL, Luo Q, Zhao ZH, Zhao Q. Association of elevated NTproBNP with recurrent thromboembolic events after acute pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2012;129:688-92.
126. Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, Eapen ZJ, Fonarow GC, Lkaskala W, et al. B-type natriuretic peptide level and postdischarge thrombotic events in older patients hospitalized with heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J.* 2012;163:994-1001.

127. Domenech JM, Blas J. Regresió logística binaria, multinomial, de Poisson y binomial negativa. En Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud, 4ª edición. Signo Impressió Gràfica, S.A. 2008. p 148-9.
128. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. En Braunwald Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. Elsevier; 2015. p. 1664-6.
129. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, Israel CW, van Gelder IC, Capucci A, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. N Engl J Med. 2012;366:120-9.
130. Den Exter PL, van der Hulle T, Lankeit M, Huisman MV, Klok FA. Long-term clinical course of acute pulmonary embolism. Blood Reviews. 2013;27:185-92.
131. Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, van Dijk AP, Tamsma JT, Heyning FH, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. Am J Respir Crit Care Med. 2010;181:501-56.
132. Kahn SR, Houweling AH, Granton J, Rudski L, Dennie C, Hirsch A. Long-term outcomes after pulmonary embolism: current knowledge and future research. Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2014;25:407-15.